

Aus der Klinik für Neurologie  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

**Nutzung der sonographisch ermittelten  
Weite des dritten Ventrikels als Biomarker für  
mit Morbus Parkinson assoziierte Demenz**

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät*

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von Svea Franziska Dieterich  
geboren am 09.04.1987 in Bad Friedrichshall

Tag der Promotion: 29.04.2020

Dekan: Prof. Dr. Menger

Vorsitzender: Prof. Dr. Hartmann

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. Behnke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Oertel

Meinen Eltern und meinem Verlobten  
gewidmet

*Nicht nichts ohne euch, aber nicht mehr viel.*  
(nach Erich Fried)

## Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung und Abstract .....	1
1.1	Zusammenfassung .....	1
1.2	Abstract.....	3
2.	Einleitung .....	5
2.1	Morbus Parkinson – das idiopathische Parkinson-Syndrom .....	5
2.2	Parkinson-assoziierte Demenz (PDD).....	11
2.3	Studienziele und Fragestellungen.....	17
3.	Material und Methoden .....	18
3.1	Probandenkollektiv .....	18
3.2	Studienaufbau .....	18
3.2.1	Aufklärung und Einverständniserklärung .....	19
3.2.2	Angabe persönlicher Daten .....	19
3.2.3	M. Parkinson-bezogene Anamnese .....	19
3.2.4	Neuropsychologische Testung .....	20
3.2.5	Klinische Untersuchung .....	25
3.2.6	Transkranielle Sonographie.....	26
3.3	Statistische Auswertung der Daten.....	29
4.	Ergebnisse .....	31
4.1	Deskriptive Auswertung .....	31
4.1.1	Probandenkollektiv.....	31
4.1.2	Auswertung der Anamnesebögen.....	31
4.1.3	Auswertung der neuropsychologischen Testungen.....	32
4.1.4	Auswertung der klinischen Untersuchungen.....	35
4.1.5	Auswertung der transkraniellen Sonographien .....	36

---

4.2	Induktive Auswertung .....	36
4.2.1	Evaluierung von Zusammenhängen zwischen den Testergebnissen und der Weite des dritten Ventrikels .....	36
4.2.2	Gruppenvergleiche zwischen PDD und PDND .....	40
4.3	Erstellung von <i>ROC-Kurven</i> zur Einführung valider Trennwerte .....	40
4.3.1	<i>ROC-Analyse</i> der Altersgruppe >70 Jahre .....	40
4.3.2	<i>ROC-Analyse</i> der Altersgruppe $\leq 70$ Jahre .....	43
4.3.3	Beurteilung der neuen Trennwerte in der Gesamtkohorte .....	45
5.	Diskussion .....	47
6.	Literaturverzeichnis .....	62
7.	Publikationen .....	71
8.	Danksagung .....	72
9.	Anhang .....	73
9.1	Abkürzungsverzeichnis .....	73
9.2	Abbildungsverzeichnis .....	75
9.3	Tabellenverzeichnis .....	75

# 1. Zusammenfassung und Abstract

## 1.1 Zusammenfassung

### **Nutzung der sonographisch ermittelten Weite des dritten Ventrikels als Biomarker für mit Morbus Parkinson assoziierte Demenz**

**Hintergrund:** Kognitive Einschränkungen bis hin zur Demenz gehören zu den häufigsten nicht-motorischen Symptomen einer Parkinsonerkrankung. Zudem stellen sie eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen dar. Bislang evaluierte diagnostische Marker bringen erhebliche Nachteile mit sich wie Strahlenexposition, Invasivität, Kostenintensivität oder hohen Aufwand. 2011 konnten Wollenweber et al. bereits zeigen, dass die mittels transkranieller Sonographie ermittelte Weite des dritten Ventrikels signifikant korreliert mit der kognitiven Leistung gesunder Probanden zwischen 50 und 65 Jahren. Mit vorliegender Pilotstudie, die Teil einer Basisuntersuchung einer größeren Longitudinalstudie ist, soll nun evaluiert werden, inwieweit die sonographisch ermittelte Weite des dritten Ventrikels bei Patienten mit Morbus Parkinson als Biomarker für Parkinson-assoziierte Demenz effizient nutzbar ist.

**Methoden:** 49 an Morbus Parkinson erkrankte Patienten wurden rekrutiert. Einer ausführlichen Anamnese folgte eine neuropsychologische Testung, bestehend aus dem *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, Abschnitten der *Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition (WAIS-IV)*, dem *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERADplus)* und dem *Beck Depressions Inventar II (BDI-II)*. Die klinisch-neurologische Symptomatik wurde evaluiert mittels *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* der Movement Disorder Society (*MDS-UPDRS*) Part III, IV und Teilen des Parts II. Der dritte Ventrikel wurde mithilfe der transkraniellen Sonographie über das transtemporale Knochenfenster dargestellt und ausgemessen.

**Ergebnisse:** Eine Probandin hatte kein ausreichendes transtemporales Knochenfenster zur Beschallung, 48 der getesteten Probanden konnten in die Berechnungen mit einbezogen werden. Anhand der Level I- und II-Kriterien der Movement Disorder Society wurden sie in zwei Gruppen eingeteilt; Patienten mit Parkinson-assoziiierter Demenz (PDD; n=8) und nicht-demente Parkinsonpatienten (PDND; n=40). Die Erkrankungsdauer, Ergebnisse der *MDS-UPDRS* und Ergebnisse des *BDI-II* wiesen keine signifikante Korrelation mit der Weite des dritten Ventrikels auf. Zudem gab es keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede oder Unterschiede im Hinblick auf die verschiedenen Prädomanztypen die Ventrikelweite betreffend. Hoch signifikant hingegen korrelierten das Alter der Probanden

zum Testungszeitpunkt und das Alter der Probanden bei Krankheitsausbruch mit der Weite des dritten Ventrikels (bei beiden Variablen  $p < 0,001$ ). Sowohl die Ergebnisse des *MoCA* ( $p = 0,026$ ) als auch zwei der drei Tests aus der *WAIS-IV* (*Zahlen-Symbol-Test*  $p < 0,001$ ; *Gemeinsamkeiten finden*  $p = 0,039$ ) zeigten eine inverse signifikante Korrelation mit der Ventrikelweite. Nahezu alle Untertests des *CERADplus* korrelierten statistisch signifikant mit der Weite des dritten Ventrikels. Lediglich die Domäne der verbalen Merkfähigkeit und Rekognition wies keine statistisch signifikante Korrelation auf. Es kann demnach von einem starken inversen Zusammenhang zwischen zunehmender Ventrikelweite und abnehmenden Leistungen sowohl der exekutiven Funktionen, der psychomotorischen Geschwindigkeit und der konstruktiven Fähigkeiten als auch der sprachlichen Domäne ausgegangen werden.

Die Probanden der PDD-Gruppe wiesen deutlich weitere Ventrikel auf (Median von 7,6 mm; unteres Quartil 5,4; oberes Quartil 8,6), als die der PDND-Gruppe (Median bei 6,2 mm; 3,9; 7,9). Dieser Unterschied erreichte keine statistische Signifikanz, lässt aber die Vermutung des Vorliegens eines statistischen Trends zu. Mittels *Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analysen* wurden altersabhängige Trennwerte für die Weite des dritten Ventrikels berechnet (6,60 mm für  $\leq 70$  Jahre; 7,65 mm für  $> 70$  Jahre). Diese neuen Trennwerte sind in der Lage, statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) Patienten mit Parkinson-assoziiierter Demenz von nicht-dementen Parkinsonpatienten abzugrenzen.

**Schlussfolgerung:** Die sonographisch ermittelte Weite des dritten Ventrikels zeigte eine signifikante inverse Korrelation zu kognitiven Leistungen in nahezu allen Domänen und war in der Lage, Patienten mit Parkinson-assoziiierter Demenz von nicht-dementen Parkinsonpatienten zu unterscheiden. Die Erweiterung dieser Pilotstudie zu einer größeren Basisuntersuchung mit einer höheren Probandenanzahl ist notwendig, um diese Schlussfolgerung zu überprüfen und zu untermauern. Mittels Longitudinalstudien kann dann evaluiert werden, ob sich die sonographisch ermittelte Weite des dritten Ventrikels zudem als Risikoparameter für zukünftige demenzielle Entwicklungen eignet.

## 1.2 Abstract

### Using the third ventricular diameter, identified by transcranial sonography, as a biomarker for Parkinson's disease dementia

**Background:** Cognitive impairment and dementia belong to the most important non-motor symptoms of Parkinson's disease. In addition, they have a considerable impact on quality of life. Diagnostic markers that have been evaluated so far come with numerous disadvantages such as radiation exposure, invasiveness, expenditure or cost intensity. A study by Wollenweber et al. from 2011 demonstrated that the third ventricular diameter measured by transcranial ultrasound shows a significant correlation with the cognitive performance of healthy subjects aged between 50 and 65. This present pilot study, which is part of a based investigation of a large longitudinal study, aims to examine via transcranial sonography if the third ventricular diameter can be used as a viable biomarker for Parkinson's disease dementia.

**Methods:** 49 PD patients were recruited and underwent extensive examination. A detailed anamnesis was followed by a set of neuropsychological tests consisting of the *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*, parts of the *Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition (WAIS-IV)*, the *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERADplus)* and the *Beck Depression Inventory II (BDI-II)*. The clinical symptoms were evaluated by using part III, IV and some items of part II of the *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* by the Movement Disorder Society (*MDS-UPDRS*). Transcranial sonography through the preauricular transtemporal bone window was used to measure the third ventricular diameter.

**Results:** In one case it was not possible to get a sufficient transtemporal bone window. So 48 PD probands entered the study and were classified as demented PD patients (PDD; n=8) and non-demented PD patients (PDND; n=40) using level I- and II-criteria of the Movement Disorder Society. The third ventricular diameter showed no significant correlation with disease duration, results of the *MDS-UPDRS* and results of the *BDI-II*. There were neither sex-related differences nor differences between the motor phenotypes in regard to the ventricular diameter. Ventricular width correlated significantly with the age of the subjects at the time of the investigation ( $p<0,001$ ), the age of the subjects at disease onset ( $p<0,001$ ), the results of the *MoCA* ( $p=0,026$ ) and the results of two of the three items of the *WAIS-IV* (*Digit Symbol-Coding*  $p<0,001$ ; *Similarities*  $p=0,039$ ). Ventricular width correlated significantly with the results of nearly all of the items of the *CERADplus*. No correlation was observed only in regard to verbal memory and recognition. In accordance with these findings a strong inverse correlation between increase of the third ventricular diameter and decrease of



cognitive performance in executive functions, psychomotor speed, visuoconstruction and language can be assumed.

PDD patients had wider ventricles (median 7,6 mm; lower quartile 5,4; upper quartile 8,6) than non-demented PD patients (median 6,2 mm; 3,9; 7,9) though this difference did not reach statistic significance. *Receiver Operating Characteristic (ROC) analyses* resulted in age-related cut-offs of third ventricular diameter (6,60 mm for subjects  $\leq 70$  years of age; 7,65 mm for subjects  $> 70$  years of age), which allowed to differentiate significantly ( $p < 0,05$ ) between demented and non-demented PD patients.

**Conclusions:** The third ventricular diameter showed a significant inverse correlation with cognitive performance in nearly all domains and was able to differentiate PDD patients from non-demented PD patients. This pilot study needs to be extended as a based investigation with a higher number of subjects in order to substantiate this conclusion. On the basis of longitudinal studies subsequent evaluations will show whether the third ventricular diameter can help to indicate the risk of prospective cognitive decline in currently non-demented PD patients.

## 2. Einleitung

### 2.1 Morbus Parkinson – das idiopathische Parkinson-Syndrom

Der Erstbeschreiber und Namensgeber dieser neurodegenerativen Erkrankung, **James Parkinson**, wurde am 11.04.1755 in einem Vorort von London geboren. Er war ein politisch äußerst engagierter Bürger, der nicht nur wissenschaftliche und gesellschaftspolitische Schriften verfasste, sondern dessen Liebe auch der Geologie und Paläontologie galt. Medizinhistorisch erlangte er durch seine 1817 verfasste Monographie *An Essay on the Shaking Palsy (Eine Abhandlung über die Schüttellähmung)* als Erstbeschreiber des Morbus Parkinson große Bedeutung. Die Grundlage dieser Monographie stellte die Beobachtung von sechs Patienten dar, von denen Parkinson jedoch lediglich einen bis zu dessen Lebensende medizinisch behandelte. Zwei der sechs Patienten hatten seine Aufmerksamkeit auf den Straßen Londons aufgrund ihres pathognomonischen Ganges auf sich gezogen, weshalb er sie angesprochen hatte. Einen weiteren Patienten studierte er drei Wochen lang, während dieser aufgrund einer Abszessbehandlung seine Praxis aufsuchte (GERLACH et al., 2003). Aus der Abhandlung von Parkinson kann man bereits sowohl den asymmetrischen Beginn der Symptome als auch die pathognomonisch vornübergebeugte Körperhaltung mit **posturaler Instabilität**, den **Tremor** und die **Bradykinese** herauslesen (PARKINSON, 1817). Doch erst Jean-Martin Charcot präziserte die Kardinalsymptome, benannte mit dem **Rigor** auch das vierte (LUDIN, 2017) und schlug die Namensgebung *Morbus Parkinson* vor (MIZUNO et al., 2008).

Morbus Parkinson ist nach der Alzheimer-Krankheit die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (DE LAU, BRETELER, 2006). Laut eines Reviews von Twelves et al., die über 20 weltweite Studien bezüglich der Epidemiologie verglichen, steigt die Inzidenz mit dem Lebensalter an und liegt bei ca. 17/100 000 pro Jahr (TWELVES et al., 2003). In den letzten Jahrzehnten konnte ein deutlicher Anstieg der Inzidenz beobachtet werden (SAVICA et al., 2016). De Lau und Breteler konnten ebenfalls nach einer Analyse etlicher Studien zusammenfassen, dass ein Erkrankungsbeginn vor dem 50. Lebensjahr äußerst selten ist und sich nach dem 60. Lebensjahr ein starker Inzidenzanstieg abzeichnet (DE LAU, BRETELER, 2006). Ein Großteil der von Twelves et al. verglichenen Studien sieht das mittlere Alter des Erkrankungsbeginns zwischen dem 60. und 65. Lebensjahr (TWELVES et al., 2003). Die Prävalenz verdoppelt sich mit jeder Dekade von 0,3% in der Altersgruppe der unter 64-Jährigen bis auf über 4% bei den über 85-Jährigen (DE RIJK et al., 1995). Ob Männer häufiger erkranken als Frauen, wird kontrovers diskutiert. Manche Studien konnten eine

höhere Prävalenz beim männlichen Geschlecht nachweisen, andere fanden jedoch keine signifikanten Unterschiede (DE LAU, BRETELER, 2006).

Das klinische Bild des idiopathischen Parkinson-Syndroms ist hauptsächlich gekennzeichnet durch die schon von Parkinson beschriebene Bradykinese, eine progrediente motorische Verlangsamung der Bewegung und Abnahme der Bewegungsamplitude (HUGHES et al., 1992). Das Erscheinungsbild zeigt sich jedoch äußerst heterogen, da neben der Bradykinese weitere Symptome wie Tremor und Rigor je nach Prädominanztyp unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Anhand der das Erscheinungsbild dominierenden Symptome lassen sich die drei folgenden Prädominanztypen unterscheiden. Bei dem Tremordominanztyp, der hinsichtlich der Progression die günstigste Prognose zu haben scheint, steht neben der Bradykinese ein typischerweise mittelfrequenter niedrigamplitudiger Ruhetremor im Vordergrund. Bei dem akinetisch-rigiden Prädominanztyp kann ein Tremor gänzlich fehlen, hier wird die Bradykinese hauptsächlich von dem Symptom des Rigors begleitet. Bei dem dritten Prädominanztyp, dem Äquivalenztyp, stehen Tremor, Rigor und Akinese relativ gleichmäßig ausgeprägt nebeneinander. Des Weiteren ist das klinische Bild der Erkrankung geprägt durch das Auftreten einer posturalen Instabilität (GEHLEN, DELANK, 2010). Wie bereits Parkinson beschrieb, beginnt die Symptomatik asymmetrisch (PARKINSON, 1817). Bei Progression bleibt diese Asymmetrie erhalten (HUGHES et al., 1992).

Parkinson beschrieb ausschließlich motorische Symptome und befand Sinne und Intellekt als unbeeinträchtigt durch die Erkrankung (PARKINSON, 1817). Die Ansicht, die Erkrankung beschränke sich lediglich auf die Motorik, gilt mittlerweile als vollständig widerlegt. Eine italienische multizentrische Studie mit über 1000 eingeschlossenen Probanden konnte belegen, dass nahezu alle Patienten (98,6%) unter nicht-motorischen Symptomen leiden (BARONE et al., 2009), was zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen führt (SALARI et al., 2017). Zu diesen nicht-motorischen Symptomen zählen zum einen Einschränkungen, die das autonome Nervensystem betreffen (MIZUNO et al., 2008). Diese autonome Dysfunktion betrifft den Gastrointestinaltrakt und zeigt sich hier sowohl durch vermehrten Speichelfluss als auch durch Obstipationen. Ebenso betroffen ist der Urogenitaltrakt; die Patienten leiden unter plötzlichem Harndrang, Nykturie und sexueller Dysfunktion. Des Weiteren kann sich eine orthostatische Hypotension mit Schwindelgefühl zeigen (BARONE et al., 2009). Entgegen Parkinsons Vermutung, die Sinne blieben unbeeinträchtigt (PARKINSON, 1817), besteht zudem oft eine stark ausgeprägte Störung des Geruchssinns (HAWKES et al., 1997), die bereits früh im Verlauf der Erkrankung auftritt, meist einige Zeit bevor motorische Symptome manifest werden (TISSINGH et al., 2001).

Neben den autonomen Dysfunktionen und der olfaktorischen Beeinträchtigung zählen auch affektive und neuropsychiatrische Symptome zu den nicht-motorischen Einschränkungen, die das klinische Bild des Syndroms prägen. Hierzu zählen Apathie, Angst und Depression ebenso wie psychotische Symptome beispielsweise Halluzinationen und Wahn (MARTINEZ-MARTIN et al., 2007). Hinzu kommen Schlafstörungen wie REM-Schlafverhaltensstörungen, aber auch eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit (BARONE et al., 2009). Nicht-motorische Symptome schließen zudem kognitive Beeinträchtigungen beispielweise im Hinblick auf Störungen der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses ein (BARONE et al., 2009), welche im Verlauf der Erkrankung einen Großteil der Patienten betreffen (HELY et al., 2008). Da kognitive Beeinträchtigungen bei Morbus Parkinson bis hin zur Parkinson-assoziierten Demenz den zu beleuchtenden Aspekt vorliegender Arbeit darstellen, werden diese in Kapitel 2.2 eingehend besprochen.

Auch wenn inzwischen belegt ist, dass das klinische Erscheinungsbild des idiopathischen Parkinson-Syndroms neben dem motorischen Syndrom von der eben genannten Vielzahl an nicht-motorischen Symptomen und Defiziten maßgeblich mitbestimmt wird, basieren die klinischen Diagnosekriterien auf den motorischen Kardinalsymptomen. Laut den Diagnosekriterien der *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* muss zur Diagnose eines idiopathischen Parkinson-Syndroms obligat eine Bradykinese vorliegen, die entweder begleitet wird von einer muskulären Rigidität, einem mittelfrequenten Ruhetremor oder einer posturalen Instabilität, deren Ursache nicht durch eine visuelle, vestibuläre, zerebelläre oder propriozeptive Dysfunktion begründbar ist. Diagnoseunterstützende Kriterien sind ein einseitiger Symptombeginn und eine persistierende Asymmetrie, ein Ruhetremor, eine Erkrankungsdauer von mindestens zehn Jahren, eine Progression der Erkrankung, ein gutes Ansprechen auf eine Medikation mit Levodopa und L-Dopa induzierte choreatiforme Bewegungsstörungen. Kriterien, die die Diagnose Morbus Parkinson ausschließen sind u.a. wiederholte Schlaganfälle, Schädelhirntraumata, eine antipsychotische Medikation zu Symptombeginn, vermutete Remissionen innerhalb des Krankheitsverlaufs, zerebelläre oder Pyramidenbahnläsionen, negatives Ansprechen auf hohe L-Dopa-Dosen und frühe schwere demenzielle Defizite (HUGHES et al., 1992). Die 2017 auf deutsch publizierte neuen Diagnosekriterien der Movement Disorder Society (MDS) haben zu einer Modifikation der Bewertung insbesondere der posturalen Störungen sowie zu sogenannten „red flag“-Symptomen und Ausschlusskriterien geführt, die das Vorliegen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms unwahrscheinlich machen (ZACH et al., 2017; POSTUMA et al., 2015).

Bei dem idiopathischen Parkinson-Syndrom handelt es sich um eine Multisystemerkrankung, deren neuropathologischer Prozess durch die Entwicklung intrazellulärer Einschlusskörper gekennzeichnet ist (BRAAK, DEL TREDICI, 2010). Diese Einschlusskörper entstehen durch die Aggregation von Alpha-Synuklein (SPILLANTINI et al., 1997), einem kleinen, hydrophilen Protein bestehend aus 143 Aminosäuren, das in etlichen Zellen des menschlichen Nervensystems vorkommt (MAROTEAUX et al., 1988). Laut eines Reviews von Braak et al. nimmt das Alpha-Synuklein eine Beta-Faltblattstruktur an und neigt aufgrund dieser Fehlfaltung zu Aggregation, sowohl mit weiterem Alpha-Synuklein als auch mit zusätzlichen Proteinen wie Synphilin-1, Ubiquitin und phosphorylierten Neurofilamenten (BRAAK et al., 2004). Diese Proteinkomplexe finden sich sowohl in den Axonen als sogenannte fadenförmige Lewy-Neuriten als auch in den Somata der Neurone als kugelige Lewy-Körper (BRAAK, DEL TREDICI, 2010), wobei diese sich typischerweise innerhalb der Lipofuszin-Ansammlungen oder der Neuromelaningranulate der betroffenen Zellen ablagern und normalerweise inmitten der Nissl-Schollen nicht auffällig in Erscheinung treten (BRAAK et al., 2003). Diese unphysiologische Ablagerung bedingt sowohl den Funktionsverlust als auch in der Folge das frühzeitige Absterben der betroffenen Neurone (BRAAK, DEL TREDICI, 2010). Warum die Neurone nicht in der Lage sind, das fehlgefaltete Protein zu eliminieren, ist laut Braak et al., die mehrere Ansätze verglichen, bislang nicht vollständig geklärt (BRAAK et al., 2004). Ebenso wenig gänzlich verstanden ist die Frage, weshalb bestimmte Zellen vulnerabel sind, andere jedoch nicht. Es konnte gezeigt werden, dass die Axone vulnerabler Neurone disproportional lang und dünn im Verhältnis zu deren Somata zu sein scheinen (BRAAK et al., 2004). Des Weiteren können Braak et al. auf der Grundlage mehrerer eigener Studien zusammenfassen, dass die dünn-kalibrigen Axone der vulnerablen Neurone entweder nur schwach myelinisiert oder gänzlich unmyelinisiert zu sein scheinen (BRAAK et al., 2004). Die intraneuronalen Lewy-Körperchen und -Neuriten stellen nach wie vor die Grundlage der histopathologischen post-mortem Diagnose dar (BRAAK et al., 1999). Anhand über 100 durchgeführter Autopsien war es Braak et al. nicht nur möglich, die parkinsonspezifischen neuropathologischen Veränderungen nachzuweisen, sondern zudem eine Stadieneinteilung (Stadium 1 - 6) des Krankheitsprozesses vorzunehmen (BRAAK et al., 2002, BRAAK et al., 2003). Braak et al. gehen davon aus, dass die beschriebenen krankheitsassoziierten Veränderungen innerhalb vulnerabler Nervenzellen in bestimmten Prädilektionsstellen ihren Anfang nehmen und sich von dort nach einem topografisch vorhersehbaren Muster systematisch ausdehnen (BRAAK et al., 2002). Ein Review aus dem Jahr 2016 von Del Tredici und Braak konnte nach Analyse mehrerer Studien

zusammenfassen, dass diese Veränderungen innerhalb des zentralen, peripheren und enterischen Nervensystems auftreten (DEL TREDICI, BRAAK, 2016). Sowohl der Bulbus und Nucleus olfactorius anterior als auch das motorische dorsale Kerngebiet des Nervus vagus werden als solche Prädispositionsstellen erster Veränderungen angesehen (BRAAK et al., 2002). Ähnliche frühe Einschlusskörper wie im zentralen Nervensystem finden sich auch in ausgewählten Neuronen des enterischen Nervensystems (BRAAK et al., 2004). In Stadium 2 breitet sich der krankhafte Prozess von der Medulla oblongata in angrenzende Gebiete des pontinen Tegmentums weiter aus und infiltriert die kaudalen Raphe-Kerne sowie magnozelluläre Anteile der Formatio reticularis und den Locus coeruleus (BRAAK et al., 2002). In den ersten beiden Stadien lässt sich die für die klinische Diagnose zwingend benötigte Bradykinese noch nicht feststellen (DEL TREDICI et al., 2002). Braak et al. bezeichneten diese als präsymptomatische Phasen (BRAAK et al., 2002). Beim Übergang in Stadium 3 lässt sich eine Aufzweigung des aufsteigenden Prozesses in zwei Pfade ausmachen. Zum einen beginnt mit dem Befall des zentralen Unterkerns der Amygdala eine Infiltration limbischer Areale. Zum anderen bahnt sich die Pathologie über den tegmentalen pedunkulopontinen Kern hin zur Substantia nigra den Weg in motorisch essenzielle Gebiete (BRAAK, DEL TREDICI, 2010). Unter Berücksichtigungen mehrerer Studien konnten Braak et al. eine Regelmäßigkeit feststellen: Die pathologischen Veränderungen innerhalb der Substantia nigra beginnen im Nucleus posterolateralis der Pars compacta und greifen dann sowohl auf den Nucleus posterosuperior als auch auf den Nucleus posteromedialis über, wobei die magnozellulären und anterioren Anteile meist unberührt bleiben oder lediglich minimal betroffen sind (BRAAK et al., 2004). Zahlreiche, teils äußerst lange Lewy-Neuriten und Lewy-Körper lagern sich in neuromelaninhaltigen Neuronen der Substantia nigra an und führen zum Verlust dieser. Die Bradykinese, die durch diese Beeinträchtigung der Basalganglienschleife verursacht wird, lässt sich ab diesem Stadium klinisch erfassen und die Erkrankung damit diagnostizieren (BRAAK et al., 2002, BRAAK et al., 2003). Die charakteristische Affektion des im Temporallappen befindlichen Ammonshorns beginnt in dessen zweitem Sektor und fällt in den folgenden Stadien von dort aus in den ersten und dritten Sektor ein (BRAAK et al., 2003). In Stadium 4 erreichen die pathologischen Prozesse zum einen das Vorderhirn und beeinträchtigen hier die magnozellulären cholinergen basal gelegenen Kerngebiete (BRAAK et al., 2002). Zum anderen erfassen sie mit intralaminären Kernen des Thalamus und Anteilen des Striatums weitere motorische Komponenten. Auch innerhalb des limbischen Systems breiten sie sich weiter aus und erreichen durch Infiltration des anteromedialen Temporallappens erstmalig kortikale Bereiche des Gehirns (BRAAK,

DEL TREDICI, 2010). In den letzten beiden Stadien 5 und 6 erreicht der neurodegenerative Prozess sein volles Ausmaß. Makroskopisch zeigt sich eine unverkennbar abgeblasste Substantia nigra, bedingt durch den massenhaften Verlust melaninhaltiger Neurone innerhalb ihrer vulnerablen Bereiche (BRAAK et al., 2002). Ausgehend vom Temporallappen werden angrenzende Gebiete des Neokortex wie die sensorischen Assoziationsareale, präfrontale Felder sowie der prämotorische Kortex infiltriert. Gegebenenfalls dringt die Neurodegeneration sogar bis in die Primärgebiete des Neokortex vor (BRAAK, DEL TREDICI, 2010).

Die Ätiologie des idiopathischen Parkinsonsyndroms ist bis heute nicht vollständig geklärt, es gibt jedoch zahlreiche Erklärungsansätze. Del Tredici und Braak fassen in ihrem Review aus dem Jahr 2016 zusammen, dass sowohl das olfaktorische als auch das enterische System, wo die neuropathologischen Veränderungen ihren Anfang zu nehmen scheinen, gegenüber **Umweltfaktoren** äußerst exponiert sind (DEL TREDICI, BRAAK, 2016). Laut Braak et al. ist für die oben beschriebene ascendierende Ausbreitung des neurodegenerativen Prozesses zudem die Verknüpfung der betroffenen Areale durch axonale Verbindungen von entscheidender Bedeutung. Ein neurotropes Pathogen, peripher etwa über die Nasen- oder über die gastrointestinale Schleimhaut aufgenommen, könnte sich entlang dieser ausbreiten und durch transsynaptische Aszendierung damit die krankheitstypischen Symptome verantworten (BRAAK, DEL TREDICI, 2010). Als weiteren ätiologischen Erklärungsansatz wird laut eines Reviews von Mizuno et al. eine **genetische Prädisposition** diskutiert, die im Zusammenspiel mit den eben erwähnten Umweltfaktoren mitochondriale Dysfunktionen und oxidativen Stress auszulösen scheint, was einerseits direkt über Apoptose, andererseits über Fehlfaltung des Alpha-Synukleins zu einem Untergang von Neuronen führt (MIZUNO et al., 2008).

Aufgrund der bislang nicht abschließend geklärten Ätiologie des idiopathischen Parkinsonsyndroms finden zurzeit im klinischen Alltag lediglich symptomatische Behandlungsmöglichkeiten Verwendung. Die pharmakologische Therapie mittels Levodopa wirkt aufgrund seiner Konversion zu Dopamin direkt dem symptomverursachenden Dopamin-Mangelzustand entgegen und ist im Hinblick auf die motorische Symptomatik die effektivste Behandlung. Pharmakotherapeutisch kommen außerdem Decarboxylaseinhibitoren, Catechol-O-Methyltransferase-Inhibitoren (COMT-Inhibitoren), Dopaminagonisten, Monoaminoxidase-B-Hemmer (MAO-B-Hemmer), der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorblocker (NMDA-Rezeptorblocker) Amantadin oder Anticholinergika zur Anwendung. Bei pharmakotherapeutischer Refraktärität kommt für ausgewählte Patienten die Implantation

einer Tiefenhirnstimulation mit Zielpunkt vorwiegend im Nucleus subthamalicus infrage, die zu einer deutlichen nicht-medikamentösen Besserung motorischer Symptome führen kann (S3-Leitlinie der DGN, Idiopathisches Parkinson-Syndrom, 2016). Therapieansätze, die kausal angreifen, sind bislang nicht verfügbar und Gegenstand weltweiter Forschung.

## **2.2 Parkinson-assoziierte Demenz (PDD)**

Kognitive Einschränkungen bis hin zur Demenz gehören zu den wichtigsten nicht-motorischen Aspekten im Verlauf einer Parkinsonerkrankung, da sie mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen einhergehen (WINTER et al., 2011). Bei dementen Parkinsonpatienten schreitet zudem der motorische Verfall schneller voran (ELIZAN et al., 1986) und das Sturzrisiko steigt (WOOD et al., 2002). Es resultiert eine enorme und immer weiter zunehmende Abhängigkeit von Pflegepersonen und Institutionen (FLETCHER et al., 2011), wodurch hohe volkswirtschaftliche Kosten entstehen (VOSSIUS et al., 2011). Zudem ist eine Demenz im Rahmen einer Parkinsonerkrankung assoziiert mit einer zweifach erhöhten Mortalität (LEVY et al., 2002b).

Gegenüber gleichaltrigen gesunden Menschen besteht bei Parkinsonerkrankten ein drei- bis sechsfach erhöhtes Risiko einer Demenzausbildung (AARSLAND et al., 2001b). Innerhalb eines 20-jährigen Krankheitsverlaufes entwickeln über 80% der Parkinsonpatienten eine Demenz (HELY et al., 2008). Auch bei Patienten mit einem frühen Krankheitsausbruch (21 bis 40 Jahre) zeigten 19% demenzielle Veränderungen innerhalb von 18 Jahren (SCHRAG et al., 1998). Somit stellt die Demenz innerhalb der Parkinsonerkrankung nicht nur ein äußerst einschränkendes, sondern auch ein überaus häufiges Symptom dar. Die Zeitspanne zwischen der Parkinsondiagnose und der Diagnose einer Parkinson-assoziierten Demenz (PDD) schwankt interindividuell äußerst stark. Während bereits zum Zeitpunkt der Parkinsondiagnose bei ca. 24 (MUSLIMOVIC et al., 2005) bis über 40% (REID et al., 1989) der Patienten kognitive Beeinträchtigungen zu finden sind, gibt es ebenso eine geringe Anzahl an Patienten, die auch nach 20 Jahren keinerlei demenzielle Symptomatik aufweisen (HELY et al., 2008). Im Durchschnitt kann die Zeitspanne auf ca. 12 Jahre geschätzt werden (AARSLAND et al., 2007a).

Laut Emre et al., die im Rahmen des Erstellens der klinischen Diagnostikkriterien für PDD mehrere Longitudinalstudien evaluierten, ist ein erhöhtes Demenzrisiko hauptsächlich assoziiert mit einem höheren Lebensalter des Patienten und mit schweren extrapyramidalen Symptomen wie ausgeprägter Gangstörung oder posturaler Instabilität (EMRE et al., 2007). Hierbei scheint insbesondere der kombinierte Effekt beider Parameter ausschlaggebend zu



sein (LEVY et al., 2002a). Ein weiterer Risikofaktor stellt ein geringes Ansprechen motorischer Symptomatik auf L-Dopa dar (EMRE et al., 2007). Des Weiteren scheint der Prädominanztyp eine Rolle zu spielen. Bei einem Tremordominanztyp, der weder posturale Instabilität noch Gangstörungen zeigt, scheint sich keine PDD zu entwickeln (ALVES et al., 2006). Der akinetisch-rigide und der Äquivalenz-Typ hingegen sind mit einem höheren Demenzrisiko assoziiert (BUGALHO, VIANA-BAPTISTA, 2013). Auch das Bestehen nicht-motorischer Symptome wie REM-Schlaf-Verhaltensstörungen (POSTUMA et al., 2012), Halluzinationen (BUGALHO, VIANA-BAPTISTA, 2013) oder schwere olfaktorische Dysfunktionen (BABA et al., 2012) kann eine baldige Demenzentwicklung prognostizieren. Kognitive Einschränkungen, die die Kriterien einer Demenz nicht erfüllen, wurden als Mild Cognitive Impairment (PD-MCI) klassifiziert und können als eine Art Vorstufe zur Demenz bei Parkinson angesehen werden (LITVAN et al., 2011). Auf jeden Fall aber besteht bei Patienten mit PD-MCI ein höheres Risiko an PDD zu erkranken, als bei kognitiv unbeeinträchtigten Patienten (JANVIN et al., 2006a). Von PD-MCI betroffen sind laut Review der Movement Disorder Society *Task Force on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease* ca. 27% aller nicht-dementen Parkinsonpatienten (LITVAN et al., 2011). Es konnte gezeigt werden, dass sich bei etwa der Hälfte der Patienten mit PD-MCI innerhalb von drei Jahren eine Demenz entwickelt, bei 10% der Patienten hingegen eine Besserung der Kognition zu verzeichnen ist und sie sogar zu einem altersentsprechend gesunden Niveau konvertieren (PEDERSEN et al., 2013).

Die kognitive Verschlechterung innerhalb einer Parkinsonerkrankung erfolgt nicht linear. Während die kognitiven Leistungen die ersten Jahre nach der Parkinsondiagnose nahezu stabil sind, wird mit der Demenzdiagnose ein Wendepunkt erreicht. Danach verschlechtert sich die Kognition jährlich um ca. drei Punkte im *Mini Mental Status Test (MMST)* (AARSLAND et al., 2011), einem von Folstein et al. im Jahr 1975 etablierten Kurztestverfahren zur Erfassung der kognitiven und mentalen Funktionen, bei dem maximal 30 Punkte erreicht werden können (FOLSTEIN et al., 1975).

Um diese kognitive Beeinträchtigung zu charakterisieren, werden die einzelnen kognitiven Domänen betrachtet. Hier zeigt sich, dass zum einen die **Aufmerksamkeit** beeinträchtigt ist und es zudem, ähnlich wie bei der Lewy-Körper-Demenz (DLB), zu Fluktuationen kommen kann. Im Vergleich zu PDD ist bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ (AD) die Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit weniger stark ausgeprägt (BALLARD et al., 2002). Des Weiteren konnten Emre et al. in einer Übersicht mehrerer Studien folgern, dass eine **exekutive Dysfunktion** vorliegt, die – ähnlich wie die Störung der Aufmerksamkeit –

prominenter zu sein scheint als bei Patienten mit AD (EMRE et al., 2007). Auch die **visuell-räumliche Wahrnehmung** und die **visuokonstruktive Praxis** sind laut metaanalytischer Schlussfolgerung von Emre et al. substantiell beeinträchtigt, ähnlich wie bei Patienten mit DLB, jedoch stärker als bei Patienten mit AD (EMRE et al., 2007). Im Vergleich zur Demenz bei AD verlieren Patienten mit PDD ihre visuell-räumlichen Fähigkeiten zudem bedeutend schneller (JOHNSON, GALVIN, 2011). Die kognitive Domäne, die eher von AD als von PDD beeinträchtigt zu werden scheint, ist das **Gedächtnis**. Während 100% der Patienten mit AD und 94% der Patienten mit DLB über Gedächtnisschwierigkeiten klagten, bestand dieses Problem lediglich bei 67% der PDD-Patienten (NOE et al., 2004). Bei Patienten mit PDD wurden zwar signifikante Beeinträchtigungen in dieser Domäne verzeichnet, doch waren diese nicht von solcher Schwere wie bei vergleichbaren Gruppen von Patienten mit AD (AARSLAND et al., 2003b). Trotz teilweise inkonsistenter Ergebnisse der Studien, die Emre et al. verglichen, folgerten sie, dass bei PDD eine Beeinträchtigung sowohl des verbalen als auch des visuellen Gedächtnisses vorliegt, wobei das Wiedererkennen weniger stark beeinträchtigt zu sein scheint als das aktive Abrufen (EMRE et al., 2007). Auch auf die **Sprache** scheint AD größeren negativen Einfluss zu haben als PDD (CUMMINGS et al., 1988). Laut den klinischen Diagnostikkriterien von Emre et al. sind die Sprachfunktionen bei PDD weitgehend erhalten. Lediglich eine adäquate Wortfindung oder auch das Verstehen von komplexen Sätzen kann bei Patienten mit PDD leicht beeinträchtigt sein (EMRE et al., 2007). Die Schädigung subkortikal-frontaler Areale wird verantwortlich gemacht für eine exekutive Dysfunktion und für Beeinträchtigungen der visuell-räumlichen Fähigkeiten und der Aufmerksamkeit. Wohingegen Defizite des Gedächtnis betreffend eher aufgrund kortikaler Schädigung entstehen (JANVIN et al., 2006b). Bei PDD liegen eine exekutive Dysfunktion sowie Beeinträchtigungen in Aufmerksamkeit, Gedächtnis und visuell-räumlichen Fähigkeiten vor (EMRE et al., 2007). Obwohl aufgrund der Beeinträchtigung des Gedächtnisses der Fokus auch auf kortikalen Schädigungen liegen kann, dominiert bei den meisten Patienten mit PDD eher ein subkortikales oder auch dysexekutives Schädigungsmuster. Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz hingegen überwiegt eher ein kortikales Schädigungsmuster (JANVIN et al., 2006b). Die Unterschiede sind v.a. in den frühen und mittleren Stadien der Erkrankung erkennbar (EMRE et al., 2007), was hier eventuell die Möglichkeit gibt, PDD von AD zu differenzieren. In fortgeschrittenen Stadien jedoch verschwimmen die Unterschiede (EMRE et al., 2007). Während bei leichter bis moderater Demenz z.B. ein deutlicher Unterschied zwischen der Beeinträchtigung des Gedächtnisses bei Patienten mit PDD und bei Patienten mit AD herrscht, wird dieser

Unterschied bei schweren Demenzen geringer (AARSLAND et al., 2003b). Während u.a. visuell-räumliche Fertigkeiten bei der PDD schneller beeinträchtigt werden als bei AD, schreitet der kognitive Abbau global betrachtet jedoch bei AD schneller voran (JOHNSON, GALVIN, 2011).

Neben kognitiven Defiziten müssen bei der PDD auch eine große Bandbreite weiterer neuropsychiatrischer Störungen beachtet werden (AARSLAND et al., 1999), wobei sich das Symptomprofil von dem anderer Demenztypen deutlich unterscheidet (AARSLAND et al., 2007b). Halluzinationen stellen mit einer Prävalenz von 54% ein häufiges Symptom bei Patienten mit PDD dar (AARSLAND et al., 2001c), wobei optische Halluzinationen zweimal so häufig auftreten wie akustische (FENELON et al., 2000). Wie bereits beschrieben können ebenso bei nicht-dementen Parkinsonpatienten Halluzinationen auftreten, wobei dies einen Risikofaktor für eine Demenzentwicklung darstellt (AARSLAND et al., 2003a). Da Halluzinationen sowohl bei PDD als auch bei DLB eine hohe Prävalenz aufweisen (AARSLAND et al., 2001c) und im Vergleich dazu bei AD eher weniger stark ausgeprägt sind (AARSLAND et al., 2001a), können sie als Hinweis auf eine Lewy-Körper-Pathologie angesehen werden (BALLARD et al., 1999). Die Entwicklung eines Wahns kann gemeinsam mit Halluzinationen auftreten (EMRE et al., 2007). Mit einer Prävalenz von 30% sind Wahnsymptome jedoch deutlich seltener als Halluzinationen (AARSLAND et al., 2001c). Bei AD (HIRONO et al., 1999) und insbesondere auch bei DLB (AARSLAND et al., 2001c) tritt der Wahn als neuropsychiatrisches Symptom häufiger auf als bei PDD. Ein weiteres neuropsychiatrisches Symptom stellt die Beeinträchtigung der Stimmungslage dar. Die Häufigkeit des Auftretens depressiver Symptome zwischen nicht-dementen Parkinsonpatienten, Patienten mit PDD und Patienten mit DLB unterscheidet sich nicht signifikant (AARSLAND et al., 2001c). Darüber, ob die Prävalenz depressiver Symptomatik bei Patienten mit PDD höher als (STARKSTEIN et al., 1996) oder ähnlich wie (AARSLAND et al., 2001a) bei Patienten mit AD ist, liegen kontroverse Studienergebnisse vor. Das Symptom der übermäßigen Ängstlichkeit tritt bei PDD ähnlich häufig auf wie eine depressive Verstimmung. Weitere neuropsychiatrische Symptome wie Agitation, Euphorie, Apathie, Enthemmung und Reizbarkeit können im Rahmen einer PDD auftreten, jedoch bei weitem nicht so häufig wie bei einer AD (AARSLAND et al., 2001a). REM-Schlafverhaltensstörungen und ausgeprägte Tagesmüdigkeit können zwar ebenso bei nicht-dementen Parkinsonpatienten auftreten, sind jedoch bei Patienten mit PDD deutlich häufiger zu verzeichnen (EMRE et al., 2007).

Nachdem die Demenz ausgebrochen ist, schreitet der physische und kognitive Abbau unabänderlich voran und führt innerhalb von ca. drei bis dreieinhalb Jahren zum Tod, unabhängig davon, wie alt der Patient zum Zeitpunkt der PDD-Diagnose war (KEMPSTER et al., 2010).

Um die Möglichkeit einer validen Diagnose von PDD zu schaffen, wurde von der Movement Disorder Society *Task Force on Dementia in Parkinson's Disease* ein zweistufiges Vorgehen vorgeschlagen.

	Diagnosesicherung der PDD
Stufe 1-Kriterien	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. gesicherte PD-Diagnose muss vorliegen</li> <li>2. zeitliche Reihenfolge: PD <u>vor</u> Demenz (ansonsten: Hinweis auf LBD; McKEITH et al., 2005)</li> <li>3. globale kognitive Einschränkung</li> <li>4. Einschränkung im täglichen Leben, die nicht auf motorische oder autonome Symptome zurückzuführen ist</li> <li>5. Beeinträchtigung in zwei der vier Bereiche: Aufmerksamkeit, Exekutive, Visuokonstruktion, Merkfähigkeit</li> </ol>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoseunterstützend: u.a. Apathie, Tagesmüdigkeit</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ausgeschlossen werden muss u.a.: Delir, Depression</li> </ul>
Stufe 2-Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Feststellung der Ausprägung + Schweregrad der PDD</li> </ul>

*Tabelle 1: Diagnosekriterien PDD (nach: DUBOIS et al., 2007)*

Auch für die Diagnose des oben bereits erwähnten PD-MCI wurden von der Movement Disorder Society im Jahr 2012 Richtlinien herausgegeben (LITVAN et al., 2012):

1. gesicherte PD-Diagnose muss vorliegen
2. kognitive Einschränkung muss nachgewiesen werden
3. Unabhängigkeit darf nicht beeinträchtigt sein (→ Abgrenzung zur PDD)

Das klinisch-pathologische Korrelat der Demenz bei Parkinson ist noch nicht vollständig geklärt. Das Resultat einer Metaanalyse legte nahe, dass, obwohl eine Alzheimer-typische Pathologie oftmals koexistiert, vermutlich die Lewy-Körper-Pathologie und die damit verbundene Neurodegeneration im zerebralen Kortex und im limbischen System als pathologisches Hauptkorrelat für die demenziellen Veränderungen im Rahmen von PDD verantwortlich zu sein scheinen (BRAAK et al., 2005; EMRE et al., 2007). Neben Alzheimer-typischen Pathologien scheinen ebenso Veränderungen vaskulärer Genese koexistent vorzuliegen (HUGHES et al., 1993; HALLIDAY et al., 2014). Neurochemisch werden kognitive Dysfunktionen im Rahmen der Parkinsonerkrankung mit dopaminergen und

cholinergen Defiziten in Verbindung gebracht (KLEIN et al., 2010, KEHAGIA et al., 2010), wobei v.a. die cholinerge Dysbalance entscheidend zu sein scheint (KLEIN et al., 2010). Bei PDD-Patienten konnte eine signifikante Reduktion nicht-pigmentierter dopaminerger Neurone im lateralen Bereich des ventralen Tegmentums (Area A10) und cholinерger Neurone im Nucleus basalis (Area Ch4) nachgewiesen werden (HALL et al., 2014). Des Weiteren konnten Halliday et al. nach der Analyse mehrerer Studien zeigen, dass bei Patienten mit PDD deutliche Läsionen der noradrenergen Neurone im Locus coeruleus (Area A6) vorliegen (HALLIDAY et al., 2014).

Aufgrund dessen wurde der Effekt von transmitter-modulierenden Behandlungsoptionen evaluiert. Cochrane-Analysen aus den Jahren 2006 und 2012 ergaben, dass Acetylcholinesterasehemmer, eingesetzt bei Patienten mit PDD, einen positiven Einfluss auf deren kognitive Funktionen und Verhaltensstörungen haben (ROLINSKI et al., 2012), sodass aktuell mit Rivastigmin ein bei der PDD zugelassenes Medikament vorhanden ist (MAIDMENT et al., 2006). Zudem scheint eine dopaminerge Therapie nicht nur zu einer Verbesserung der Motorik, sondern auch zu einer selektiven kognitiven Verbesserung zu führen (COOPER et al., 1992). Eine weitere Behandlungsoption insbesondere zur Verbesserung der Aufmerksamkeit scheint der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin darzustellen (AARSLAND et al., 2009; SVENNINGSSON et al., 2012), was die Vermutung nahelegt, dass zudem Glutamat für die neurochemische Genese der PDD essenziell zu sein scheint. Mit Atomoxetin, einem selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, konnte ebenfalls eine Verbesserung der globalen kognitiven Leistung gezeigt werden (WEINTRAUB et al., 2010). Gegen psychotische Symptome kann Clozapin eingesetzt werden (SEPPI et al., 2011). Zur Behandlung der depressiven Symptomatik eigne sich Pramipexol, wahrscheinlich effizient seien zudem die trizyklischen Antidepressiva Nortriptylin und Desipramin (SEPPI et al., 2011). Das konsequente Vermeiden anticholinerg wirksamer Medikamente sowie der Verzicht auf weitere Medikamente, die die Kognition beeinträchtigen können (z.B. Benzodiazepine) ist bei Parkinson-Patienten, die kognitive Einschränkungen zeigen oder aber ein hohes Risiko haben, diese zu entwickeln, dringend geraten. Nicht-pharmakologische Interventionen wie körperliche Aktivität oder kognitives Training können bei älteren Menschen mit MCI einen positiven Einfluss auf deren kognitive Funktionen ausüben und dadurch mitwirken, diese zu erhalten (TEIXEIRA et al., 2012). Alle genannten Medikamente beeinflussen die Dysbalance der Neurotransmitter und wirken damit lediglich symptomatisch. Neuroprotektive, also kausal wirkende Medikamente, sind zurzeit noch Gegenstand intensiver Forschung (SVENNINGSSON et al., 2012)

Da die bereits zur Verfügung stehenden Medikamente lediglich eine Progression verlangsamen können, ist ein frühzeitiges Erkennen eines PD-MCI oder einer PDD von enormer Wichtigkeit, was mittels Biomarker erreicht werden könnte. Darüber hinaus wären Biomarker nützlich zur Quantifizierung der kognitiven Defizite, aber auch als Verlaufspareter unter laufender Therapie. Von großer Bedeutung sind Biomarker ebenfalls in der Entwicklung zukünftiger therapeutisch und auch kausal wirksamer Behandlungsoptionen. Hierbei könnten sie zur Evaluation des Nutzens dieser neuen Therapiemöglichkeiten herangezogen werden.

### 2.3 Studienziele und Fragestellungen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der Effizienz der Weite des dritten Ventrikels, ermittelt durch transkraniale Sonographie, als Biomarker für Demenz bei Morbus Parkinson mittels der Pilotstudie „*SONO-Cog*“. Auf folgende Fragestellungen wurde besonders eingegangen:

- Lässt sich bei Patienten mit PD ohne vorbeschriebene Demenz eine pathologische Aufweitung der sonographisch ermittelten Weite des dritten Ventrikels in Relation zu publizierten altersentsprechenden Normwerten finden?
- Ist eine pathologische Ventrikelweite mit PDD nach diagnostischen Kriterien assoziiert? Haben Patienten mit einer pathologischen Aufweitung des dritten Ventrikels ein erhöhtes Risiko für PDD?
- Lässt sich im vorliegenden Kollektiv ein besserer prädiktiver Trennwert der Ventrikelweite für das Vorliegen einer PDD definieren?
- Welche anderen Faktoren beeinflussen die Weite des dritten Ventrikels?
- Korreliert die Weite des dritten Ventrikels mit Leistungen in einzelnen oder allen kognitiven Domänen?
- Lässt sich aus den genannten Befunden heraus die Rolle der sonographisch bestimmten Ventrikelweite als Biomarker einer PDD zusammenfassend evaluieren?

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Probandenkollektiv

Vorliegende Arbeit stützt sich auf die Daten der Pilotstudie „*SONO-Cog*“, die die Basisuntersuchung einer größeren Longitudinalstudie bildet. Die Daten wurden in einem Zeitraum von sechs Monaten (Januar bis Juni 2015) bei Patienten am Klinikum für Neurologie der Universität des Saarlandes erhoben. Die gesamte Longitudinalstudie ist auf eine Dauer von drei Jahren angelegt, wobei sowohl die Erweiterung der Basisuntersuchung als auch Folge-Untersuchungen nach einem, zwei und nach drei Jahren vorgesehen sind. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt (Ethikvotum Nr. 44/15).

Zuerst wurden für die Studie geeignete Probanden gesucht. Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten bei den Probanden folgende Einschlusskriterien erfüllt sein:

- Vorliegen der Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms (Morbus Parkinson) anhand der British Brain Bank Kriterien nach Hughes et al. (1992)
- Diagnosestellung durch einen im Bereich der extrapyramidal-motorischen Erkrankungen erfahrenen Neurologen
- Hoehn und Yahr-Stadium I-V
- Volljährigkeit sowie schriftliches Einverständnis

Als Ausschlusskriterien für die vorliegende Studie galten Minderjährigkeit, Schwangerschaft, fehlende Aufklärbarkeit oder Einnahme von Acetylcholinesterasehemmern oder Memantinen. Nach Absprache mit den behandelnden Neurologen der geeigneten Patienten wurden diese telefonisch kontaktiert und zu einem Termin im Klinikum eingeladen.

#### 3.2 Studienaufbau

- Aufklärung und Einverständniserklärung
- Angabe persönlicher Daten
- auf M. Parkinson bezogene Anamnese
- Neuropsychologische Testung:
  - *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*

- aus *Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition (WAIS-IV)*
  - *Buchstaben-Zahlen-Folgen*
  - *Zahlen-Symbol-Test*
  - *Gemeinsamkeiten finden*
- *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERADplus)*
- *Beck Depressions Inventar II (BDI-II)*
- Klinische Untersuchung:
  - *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* der Movement Disorder Society, Part II (*MDS-UPDRS-II*)
  - *MDS-UPDRS-III*
  - *MDS-UPDRS-IV*
- Transkranielle Sonographie des Hirnparenchyms

### 3.2.1 Aufklärung und Einverständniserklärung

Jeder Proband wurde am Tag der Testung darüber aufgeklärt, welche Untersuchungen vorgenommen werden, welchem Zweck diese dienen und wie viel Zeit die jeweilige Untersuchung in Anspruch nimmt. Sowohl die neuropsychologische und klinische Testung, als auch der Ultraschall wurden im Einzelnen besprochen und es wurde auf individuelle Fragen eingegangen.

Darüber hinaus wurde dem Probanden angeboten, seine Studienergebnisse anzufordern, um diese mit dem behandelnden Arzt zu besprechen und sie gegebenenfalls in die weiterführende Behandlungsplanung mit einzubinden. Sobald der Proband die Einverständniserklärung gelesen, verstanden und unterzeichnet hatte, konnte mit der Testung begonnen werden.

### 3.2.2 Angabe persönlicher Daten

Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurden folgende persönliche Daten erhoben: Name und Vorname, Geburtsdatum und Anschrift mit Telefonnummer. Zusätzlich erfragt wurden der Beruf und die Anzahl der Ausbildungsjahre (Schuljahre + Jahre der Berufsausbildung/Studium). Dazu vermerkt wurde sowohl die Teilnehmernummer als auch das Datum der Testung.

### 3.2.3 M. Parkinson-bezogene Anamnese

Bei der Anamnese waren sowohl der behandelnde Neurologe als auch der Diagnosezeitpunkt und der Beschwerdebeginn von Interesse. Im Weiteren wurde nach Gedächtnisstörungen



gefragt: zum einen, ob der Proband bei sich selbst nicht altersentsprechende Gedächtnisstörungen bemerkt habe, zum anderen ob diese von einem nahestehenden Angehörigen bemerkt wurden. Da die Probanden des Öfteren in Begleitung eben dieser an der Testung teilnahmen, konnte diese Frage direkt durch die Angehörigen beantwortet werden. Familienanamnestisch wurde sowohl nach alleiniger Parkinsonerkrankung und alleiniger Demenz als auch nach Kombination beider Krankheiten gefragt und bei positiver Familienanamnese vermerkt, welcher der Angehörigen betroffen war oder ist. Den Abschluss bildete die Medikamentenanamnese, die neben der parkinsonspezifischen auch jegliche andere Medikation einschloss.

### 3.2.4 Neuropsychologische Testung

Den Anfang der neuropsychologischen Testung stellte das *Montreal Cognitive Assessment* (*MoCA*) dar. Das *MoCA* wurde zur Erfassung von Mild Cognitive Impairment (MCI) von der Arbeitsgruppe um Z. Nasreddine entwickelt und 2005 im Journal *American Geriatrics Society* veröffentlicht. Hierbei handelt es sich um einen einseitigen Test, der etwa zehn Minuten dauert und bei dem eine Gesamtpunktzahl von 30 Punkten zu erreichen ist.

Zum Ersten wird das Kurzzeitgedächtnis geprüft. Dazu werden fünf Nomen gelernt und nach fünf Minuten erneut abgefragt. Hier sind fünf Punkte zu erreichen.

Die zweite überprüfte Fähigkeit ist die Visuokonstruktion, die durch das Zeichnen einer Uhr und eines Würfels abgefragt wird. Die Maximalpunktzahl beträgt hierbei insgesamt vier Punkte.

Im Anschluss werden Exekutivfunktionen getestet: Der *Trail-Making-Test* (alternierendes Verbinden einer Folge von Zahlen und Buchstaben von 1-5 und A-E mit einem durchgehenden Strich) erbringt einen Punkt. Die phonematische Flüssigkeit (Nennen von möglichst vielen Worten mit dem Anfangsbuchstaben F innerhalb einer Minute) erbringt ebenfalls einen und die verbale Abstraktion (Gemeinsamkeiten finden von zwei Begriffspaaren) insgesamt zwei Punkte.

Zum Prüfen der Sprache werden drei Tiere benannt (drei Punkte), zwei syntaktisch komplexe Sätze wiederholt (zwei Punkte) und die oben erwähnte phonematische Flüssigkeit getestet.

Im Weiteren wird sowohl Aufmerksamkeit, Konzentration wie auch das Arbeitsgedächtnis überprüft und zwar mittels dreier verschiedener Tests: Erkennen und Klopfen bei einem bestimmten Buchstaben innerhalb einer Buchstabenreihe erbringt einen Punkt, die serielle Subtraktion (100 minus sieben in fünf Folgeschritten bis 72) drei Punkte und das sowohl Vorwärts- als auch Rückwärtswiederholen einer Zahlenreihe zwei Punkte.

Zum Abschluss prüft das *MoCA* die Orientierung sowohl zeitlich als auch räumlich, hier sind maximal sechs Punkte vorgesehen.

Sofern der Proband eine Ausbildungsdauer von zwölf bzw. weniger als zwölf Jahren angibt, wird zur erreichten Gesamtpunktzahl ein Punkt zusätzlich dazu gezählt.

Der Trennwert zum pathologischen Befund liegt bei 26; Werte <26 legen die Diagnose eines MCI bzw. AD nahe (NASREDDINE et al., 2005).

Die drei nächsten neuropsychologischen Tests *Buchstaben-Zahlen-Folgen*, *Zahlen-Symbol-Test* und *Gemeinsamkeiten finden* sind der **Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition (WAIS-IV)** entnommen. Diese entstand durch Modifizierung und Weiterentwicklung der Originalversion von David Wechsler aus dem Jahr 1955 (Manual 1 zu Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition, 2008)

Mit den ***Buchstaben-Zahlen-Folgen*** (*Letter Number Sequencing*), ein Test der etwa fünf Minuten in Anspruch nimmt, wird sowohl die Aufmerksamkeit als auch das Arbeitsgedächtnis getestet (LITVAN et al., 2011). Es wird eine Folge von Buchstaben und Zahlen vorgelesen, die geordnet (Nummern aufsteigend, Buchstaben alphabetisch) von der zu testenden Person wiedergegeben werden soll (Manual 1 zu Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition, 2008). Kombinationen mit zunehmend mehr Buchstaben bzw. Zahlen werden vorgegeben, bis der Proband drei hintereinander folgende Kombinationen gleicher Anzahl nicht mehr korrekt bearbeiten kann. Die Maximalpunktzahl beträgt 21 Punkte.

Der ***Zahlen-Symbol-Test*** (*Digit Symbol-Coding*) prüft die Verarbeitungsgeschwindigkeit, auch für ihn werden ca. fünf Minuten benötigt (LITVAN et al., 2011). Bei diesem Test ist jeder Zahl ein abstraktes Symbol zugeordnet. Die Testperson soll innerhalb einer festgelegten Zeit die zugehörigen Symbole unter die Ziffern zeichnen (Manual 1 zu Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition, 2008). Es können maximal 133 Punkte erreicht werden.

Bei dem Test ***Gemeinsamkeiten finden*** (*Similarities*) werden Begriffspaare vorgelesen (z.B. Auge-Ohr), die Testperson benennt das Gemeinsame der beiden Begriffe (in diesem Beispiel: Sinnesorgane). Dieser Test prüft das Sprachverständnis, die Testdauer beträgt ca. 10-15 Minuten (LITVAN et al., 2011) und die Maximalpunktzahl liegt bei 33 Punkten.

Zur Auswertung der *WAIS-IV* im herkömmlichen Sinne des Tests werden die Rohwerte der einzelnen Untertests umgerechnet und lassen schließlich eine Bestimmung des Intelligenz-

Quotienten (IQ) zu (Manual 1 zu Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition, 2008). Bei vorliegender Studie war nicht der IQ, sondern nur die Rohwerte der drei gewählten Untertests von Interesse und wie stark diese von der möglichen Maximalpunktzahl abwichen.

Als anschließender neuropsychologischer Test wurde das *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)* gewählt. Diese Testbatterie wurde im Jahr 1986 vom National Institute on Aging (NIA) entwickelt, um standardisierte Tests bei der Evaluation von Patienten mit AD zur Verfügung zu haben (HEYMAN, FILLENBAUM, 1997).

Zur Erhebung der Daten für die vorliegende Studie kam das *CERADplus*, eine deutschsprachige Version des *CERAD* zum Einsatz, die von der Memory Clinic des Universitätsspitals Basel, Schweiz entwickelt wurde. Hierbei wurde die herkömmliche *CERAD*-Testbatterie zusätzlich um zwei Tests (*Trail Making Test A+B* und *phonematische Flüssigkeit*) erweitert (<https://www.memoryclinic.ch>).

Die *CERADplus*-Testbatterie besteht aus insgesamt zehn Untertests.

- *verbale Flüssigkeit*
- *modifizierter Boston Naming Test*
- *Mini Mental Status Test (MMST)*
- *Wortliste Gedächtnis*
- *Figuren Abzeichnen*
- *Wortliste Abrufen*
- *Wortliste Wiedererkennen*
- *Figuren Abrufen*
- *phonematische Flüssigkeit (CERADplus)*
- *Trail Making Test A+B (CERADplus)*

Für den ersten Untertest *Verbale Flüssigkeit, Kategorie Tiere* wird der Proband aufgefordert, in einer bestimmten Zeit (60 Sekunden) so viele Tiere wie möglich aufzuzählen. Die gewertete Punktzahl ist die Anzahl an genannten unterschiedlichen Tieren (Anwendungs- und Bewertungsmanual für die Testbatterie *CERADplus*, revised edition, 2005). Dieser Test untersucht die verbale Produktion, das semantische Gedächtnis, die kognitive Flexibilität und exekutive Funktionen (MORRIS et al., 1989; PFLÜGER et al., 2003; BARTH et al., 2005).

Es folgt der modifizierte ***Boston Naming Test***. Aus der 60-Item-Originalversion, die von E. Kaplan, H. Goodglass und S. Weintraub im Jahr 1983 publiziert wurde, sind für die *CERADplus*-Testbatterie 15 Items entnommen worden. Der Proband soll diese 15 gezeichneten Begriffe, die aufgrund ihrer Vorkommenshäufigkeit in der Sprache in drei Gruppen unterteilt sind (häufig-mittel-selten), benennen (KAPLAN et al., 1983). Jede Zeichnung wird maximal zehn Sekunden präsentiert. Die Maximalpunktzahl beträgt 15 Punkte (MORRIS et al., 1989). Der *Boston Naming Test* prüft sowohl die visuelle Wahrnehmung als auch die Fähigkeit zur Wortfindung (BARTH et al., 2005).

Im Anschluss folgt der ***Mini Mental Status Test***. Der *MMST* gliedert sich in zwei Sektionen, wobei der erste Teil die zeitliche und räumliche Orientierung sowie die Konzentrations- und Merkfähigkeit untersucht. Der zweite hingegen deckt sowohl sprachliche Schwierigkeiten (Schwächen im Benennen von Alltagsgegenständen, im Nachsprechen eines einfachen Satzes, im Befolgen von verbalen und notierten Aufforderungen und im spontanen Schreiben eines Satzes) als auch Schwächen der visuokonstruktiven Praxis (Abzeichnen einer geometrischen Figur) auf. Die Maximalpunktzahl beträgt 30 Punkte, wobei im ersten Teil 21, im zweiten Teil neun Punkte erreicht werden können (FOLSTEIN et al., 1975).

Mit dem folgenden Test ***Wortliste Gedächtnis*** wird die unmittelbare Merkfähigkeit getestet (BARTH et al., 2005). Dem Probanden werden nacheinander zehn geschriebene Worte präsentiert. Es folgen drei Durchgänge, wobei die Worte dieselben bleiben, die Reihenfolge derer sich jedoch ändert. Nach jedem Durchgang soll der Proband innerhalb 90 Sekunden alle Worte aufzählen, die er erinnern kann (MORRIS et al., 1989). Pro Durchgang beträgt die Maximalpunktzahl zehn Punkte. Etwaig genannte Intrusionen werden separat notiert.

Zur Überprüfung der konstruktiven Praxis und der visuokonstruktiven Fähigkeiten wird der Proband im anschließenden Untertest ***Figuren Abzeichnen*** aufgefordert vier geometrische Figuren mit steigender Komplexität (Kreis, Rhombus, Rechtecke, Würfel) abzuzeichnen. Er kann hierbei maximal elf Punkte erreichen (MORRIS et al., 1989; ROSEN et al., 1984).

Der Test ***Wortliste Abrufen*** überprüft sowohl die verzögerte verbale Merkfähigkeit als auch die freie Sprachproduktion (BARTH et al., 2005). Der Proband hat max. 90 Sekunden Zeit so viele Worte wie möglich aus der vorher gelernten Wortliste wiederzugeben. Wie schon bei *Wortliste Gedächtnis* beträgt das Maximum zehn Punkte; Intrusionen werden separat notiert.

Bei **Wortliste Wiedererkennen** werden dem Probanden zusätzlich zu den zehn bereits gelernten Worten zehn neue Worte präsentiert, er soll diese neuen Worte korrekt zurückweisen und die bereits bekannten wiedererkennen und benennen. Die Diskriminabilität wird in Prozent angegeben, der höchste zu erreichende Wert beträgt 100%. Dieser Test untersucht neben der verzögerten verbalen Merkfähigkeit zusätzlich die Rekognition (BARTH et al., 2005).

Es folgt der Test **Figuren Abrufen**, bei dem der Proband aus dem Gedächtnis die vorher abgezeichneten geometrischen Figuren aufzeichnen soll (Maximalpunktzahl elf Punkte). Hierbei werden die verzögerte figurale Merkfähigkeit sowie die freie Reproduktion getestet.

Bei der **phonematischen Flüssigkeit** nennt der Proband so viele Worte wie möglich, die mit demselben Anfangsbuchstaben beginnen (erreichte Punktzahl = Anzahl der genannten Worte). Hiermit werden exekutive Funktionen überprüft.

Den Abschluss des *CERADplus* bildet der **Trail Making Test**. Bei Test A werden Zahlen in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden. Sowohl Aufmerksamkeit als auch psychomotorische Schnelligkeit werden hiermit getestet (Anwendungs- und Bewertungsmanual für die Testbatterie *CERADplus*, revised edition, 2005; <https://www.memoryclinic.ch>). Bei Test B kommen zusätzlich Buchstaben hinzu. Zahlen und Buchstaben sollen abwechselnd miteinander verbunden werden und zwar Zahlen in aufsteigender, Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge (Anwendungs- und Bewertungsmanual für die Testbatterie *CERADplus*, revised edition, 2005). Dies prüft zusätzlich zur psychomotorischen Schnelligkeit die exekutiven Funktionen. Zur Beurteilung beider Tests dient die benötigte Zeit zur Ausführung. Um einen reinen Wert für die Exekutivfunktionen zu erhalten, kann die psychomotorische Schnelligkeit mittels der Quotientenbildung (Testergebnisse B/A) herausgerechnet werden (Manual zum Auswertungsprogramm *CERADplus* 1.0, 2005).

Zur Durchführung der gesamten *CERADplus*-Testbatterie werden 30 bis 45 Minuten benötigt (MORRIS et al., 1989; PFLÜGER et al., 2003). Die Auswertung erfolgt unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahren. Durch Einbeziehen dieser demographischen Daten können die Testresultate in Form von Standardwerten (z-Werte)

angegeben werden. Erst dadurch sind die Ergebnisse der einzelnen Probanden vergleichbar (PFLÜGER et al., 2003).

Um abgrenzen zu können, ob detektierte Gedächtnisstörungen ihren Ursprung vorrangig in einer eventuell noch nicht diagnostizierten Depression haben, wurde die neuropsychologische Untersuchung der Probanden mit einem Test zur Erfassung einer depressiven Symptomatik abgeschlossen. Zum Einsatz kam die deutschsprachige Version des **Beck Depressions Inventars II** (*BDI-II*). Die Originalversion des *BDI* wurde von einer Arbeitsgruppe um A.T. Beck im Jahr 1961 zur Erfassung der Depressionsschwere entwickelt (BECK et al., 1961). Eine verbesserte und weiterentwickelte Version (*BDI-II*) wurde 1996 publiziert (KÜHNER et al., 2007). Die deutsche Version des *BDI-II* beinhaltet insgesamt 21 Items mit je vier Aussagen. Der Proband wird gebeten alle vier Aussagen zu lesen und diejenige, die am ehesten auf sein Befinden innerhalb der letzten zwei Wochen zutrifft, zu markieren. Die Aussagen sind nach aufsteigendem Schweregrad angeordnet und ergeben Punkte von null bis drei (HAUTZINGER et al., 2006). Nach Addition aller Punkte kann der Schweregrad der Depression eingeschätzt werden, wobei 0-13 Punkte keine oder lediglich eine minimale, 14-19 eine milde, 20-28 eine moderate und 29-63 Punkte eine schwere depressive Symptomatik anzeigen (KÜHNER et al., 2007). Die Bearbeitungsdauer beträgt fünf bis zehn Minuten (HAUTZINGER et al., 2006).

### 3.2.5 Klinische Untersuchung

Um zu erfassen, welche Schwere die Symptome der Parkinsonschen Erkrankung bei unseren Probanden hatten, nutzten wir die **Unified Parkinson's Disease Rating Scale** (*UPDRS*). Die Originalversion dieses Fremdbeurteilungsinstrumentes für an M. Parkinson erkrankte Personen wurde 1987 von der Arbeitsgruppe um S. Fahn entwickelt (GOETZ et al., 2007) und stellt die weltweit am meisten genutzte Einschätzungsskala zur Verlaufskontrolle des M. Parkinson dar (RAMAKER et al., 2002). Ab 2001 wurde an einer von der Movement Disorder Society finanzierten verbesserten Fassung gearbeitet, die als *MDS-UPDRS* publiziert wurde (GOETZ et al., 2003; GOETZ et al., 2007). Die *MDS-UPDRS* beinhaltet 50 Items, die in vier verschiedene Untergruppen aufgeteilt sind (GOETZ et al., 2007):

Part I: Nicht-motorische Aspekte im Erleben des Alltags (13 Fragen)

(z.B. Kognitive Beeinträchtigungen, Schlafstörungen, vegetative Störungen)

Part II: Motorische Aspekte im Alltag (13 Fragen)

(z.B. Sprache, Handschrift, Gehen und Balance, Freezing)

Part III: Motorische Untersuchung (18 Tests)

(v.a. Kardinalsymptome: Rigor, Tremor, Bradykinese, posturale Instabilität, aber auch Sprache, Gangbild, Blockaden beim Gehen)

Part IV: Motorische Komplikationen (sechs Fragen)

(v.a. Dyskinesien und Fluktuationen)

Alle 50 Items haben fünf Antwortmöglichkeiten, wobei null Punkte als normal, ein Punkt als gering, zwei Punkte als mild, drei Punkte als moderat und vier Punkte als schwere Ausprägung definiert sind (GOETZ et al., 2007). Die Bearbeitungszeit für die gesamte *MDS-UPDRS* beträgt unter 30 Minuten (GOETZ et al., 2003; GOETZ et al., 2007).

Für unsere Studie kam nur ein Item aus Part II (2.13. *Fallen*) und die gesamten Parts III und IV zum Einsatz. Die Maximalpunktzahl für das eine Item aus Part II beträgt vier Punkte, was der Aussage „*Fällt häufiger als einmal pro Tag*“ entspricht. Für Part III liegt die Maximalpunktzahl bei 132 Punkten, was eine schwerstgradige Behinderung ausdrückt. Bei Part IV steht die Maximalpunktzahl von 24 Punkten für schwerste motorische Komplikationen.

Zusätzlich wurde die **Hoehn und Yahr-Skala** genutzt, die im Jahr 1967 von M. Hoehn und M. Yahr publiziert wurde, um zuordnen zu können, in welchem Stadium der Parkinsonschen Erkrankung sich ein Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung befindet (HOEHN, YAHR, 1967). Eine modifizierte Version ist im Anhang der *MDS-UPDRS* zu finden. Bei uns kam die fünfstufige Originalversion zum Einsatz. Hoehn und Yahr definierten diese fünf Ausprägungen um das Stadium der Erkrankung zu beschreiben, wobei bei null keine Symptome, bei eins eine einseitige Beteiligung, bei zwei beidseitige Beteiligung ohne Gleichgewichtsstörung, bei drei zusätzliche Haltungsinstabilität, bei vier starke Behinderung und bei fünf Rollstuhlpflichtigkeit/Bettlägerigkeit zu beobachten ist (HOEHN, YAHR, 1967).

### 3.2.6 Transkranielle Sonographie

Von Interesse für unsere Studie war vorrangig die Weite des *dritten Ventrikels*, daneben wurde aber zusätzlich die Fläche einer Hyperechogenität im anatomischen Bereich der *Substantia nigra* und der *Vorderhörner* sowie die Beschaffenheit der *Raphe* untersucht.

Hierfür verwendet wurde das *Esaote MyLab Gold*, ein High-end Ultraschallgerät, das wie jedes für transkranielle Sonographie verwendbare Gerät über eine niedrigfrequente Sonde mit Sendefrequenzen von 1,6-2,5 MHz verfügt (BERG, BECKER, 2002). Wie üblich wurde eine dynamic range von 45-50 dB und eine Insonationstiefe von 16 cm gewählt (BEHNKE, BECKER, 2002). Somit ist eine räumliche Auflösung der Strukturen in der Fokuszone der Sonde in axialer Ausdehnung von 0,7 mm, in lateraler Ausdehnung von 2,2-3,8 mm erreichbar (BERG et al., 2006). Die Sonde wird im Bereich der Schläfen aufgesetzt. Dieses transtemporale Knochenfenster bietet den anatomischen Vorteil, dass die Lamellen der Kompakta nicht durch Spongiosa getrennt sind, woraus eine äußerst geringe Dicke von nur 2 mm resultiert (BERG, BECKER, 2002) und der Ultraschallstrahl beim Durchtritt durch den Schädel wenig gestreut und reflektiert wird. Das gewährleistet die Möglichkeit zur sonographischen Hirnparenchyndarstellung bei 90% der Patienten; lediglich bei ca. 10% ist aufgrund eines insuffizienten transtemporalen Knochenfensters diese Untersuchung nicht möglich (BERG et al., 2006). Über diese Positionierung können nun allein durch Kippung des Schallkopfes drei verschiedene Schallebenen dargestellt werden.

Bei streng axialer Positionierung zeigt sich die Hirnstammebene (BERG, BECKER, 2002). Hier kann der schmetterlingsförmige, hypoechogene mesencephale Hirnstamm begutachtet werden, der von den hyperechogenen basalen Zisternen umgeben wird. Da bei von M. Parkinson betroffenen Patienten eine Hyperechogenität der **Substantia nigra** (SN) vorliegt (WALTER et al., 2007), kann diese als helles, hyperechogenes Areal innerhalb des schmetterlingsförmigen Hirnstamms ausgemacht werden. Eine Hyperechogenität der SN liegt nach Konsensuskriterien vor, sofern die hyperechogene, planimetrisch bestimmte Fläche der SN oberhalb der 90. Perzentile der Messungen innerhalb eines Normalkollektivs liegt (BERG, 2011). Zur Vermessung der Fläche der SN wird das Bild eingefroren, drei- bis vierfach vergrößert und dann manuell umrandet. Eine automatische Berechnung ergibt dann die uns interessierende planimetrisch bestimmte Fläche der SN (BERG et al., 2006). Bei gesunden Probanden wären lediglich schmale hyperechogene Linien oder Punkte als sonographisches Korrelat im anatomischen Bereich der SN auszumachen (BERG, 2011). Alle Strukturen, die in der Hirnstammebene sichtbar sind, werden ipsilateral beurteilt. Bei der Beurteilung der Integrität der **Raphe** hingegen, die als hyperechogene Struktur die beiden Flügel des Hirnstamms teilt, ist erst nach beidseitiger Beschallung zu entscheiden, ob diese erhalten ist oder es sich um eine nicht durchgängig darstellbare Raphe handelt (BERG et al., 2006; BERG, BECKER, 2002).



Wird der Schallkopf nun um  $10^\circ$  nach kranial gekippt, tritt die Ventrikelebene in Erscheinung (siehe *Abbildung 1*). Dieser diencephale Schallwinkel zeigt den **dritten Ventrikel** als anechogene Struktur, die von den hyperechogenen Reflexionen der Grenzfläche zwischen Ependym und Liquor, auf die der Ultraschallstrahl orthogonal trifft, begrenzt wird. In dieser Ebene kann die Weite sowohl des dritten Ventrikels (siehe *Abbildung 2*) als auch des **Vorderhorns** des kontralateralen Seitenventrikels gemessen werden. Eine Forschungsgruppe um G. Seidel publizierte im Jahr 1995 Normwerte für die Weite des dritten Ventrikels. Für Probanden jünger als 60 Jahre etablierten sie einen Trennwert von 6,7 mm ( $4,8 \pm 1,9$ ), für ältere Probanden ( $\geq 60$  Jahre) den Trennwert von 9,7 mm ( $7,6 \pm 2,1$ ). Werte größer als die jeweiligen altersgenormten Trennwerte definierten Seidel et al. als pathologisch (SEIDEL et al., 1995). Dem dritten Ventrikel dorsolateral benachbart findet sich der hypoechogene Thalamus. Die Basalganglien (u.a. Ncl. caudatus und Ncl. lentiformis) befinden sich zwischen dem Plexus choroideus des Vorder- und Hinterhorns (BERG et al., 2006) und sind anhand ihrer Echogenität im Normalfall nicht voneinander zu unterscheiden.

Bei weiterer Kippung um  $25^\circ$  stellt sich die Cella-media-Ebene dar, die eine weitere Beurteilung der Seitenventrikel erlaubt (BERG et al., 2006).



*Abbildung 1: Ventrikelebene im transkraniellen Ultraschall*

*(mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Dr. med. S. Behnke, Klinik für Neurologie Universitätsklinikum des Saarlandes)*

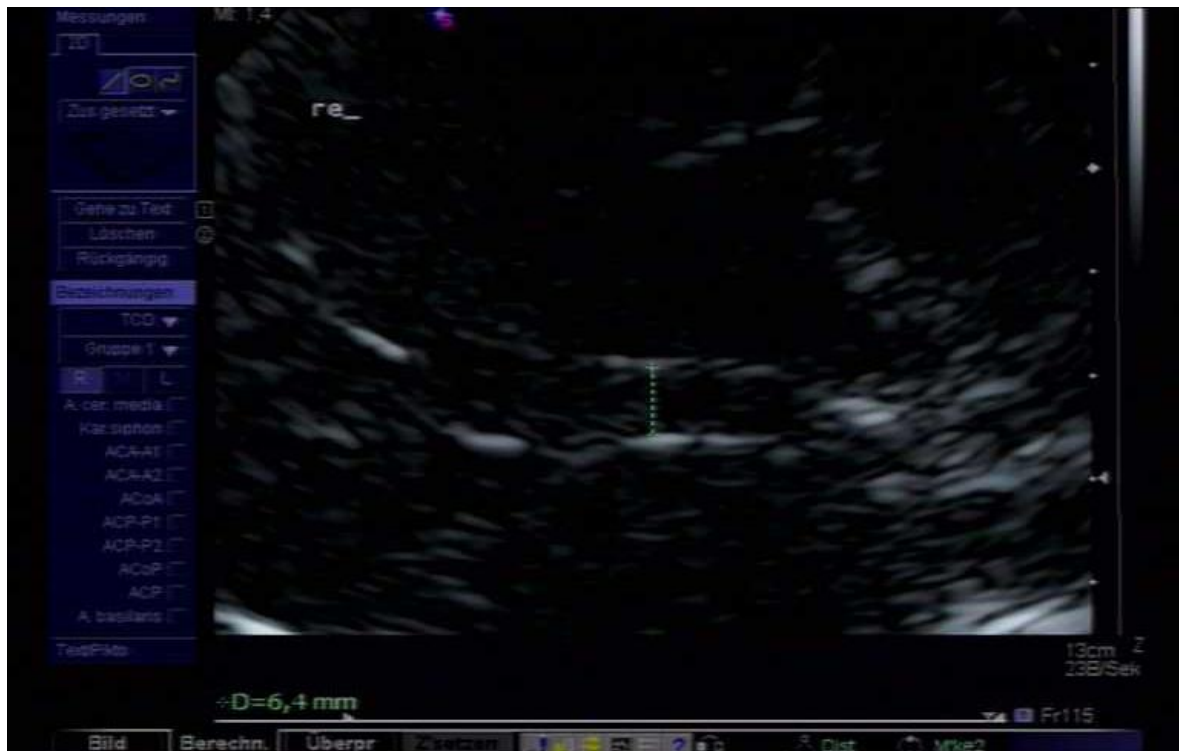


Abbildung 2: Ausmessung des 3. Ventrikels durch Messen der inneren Verbindungslinie zwischen hyperechogenen Begrenzungen an der Grenzfläche zwischen Liquor und Ependym

(mit freundlicher Genehmigung von Frau Prof. Dr. med. S. Behnke, Klinik für Neurologie Universitätsklinikum des Saarlandes)

### 3.3 Statistische Auswertung der Daten

Zur statistischen Auswertung unserer Daten kam zu allererst das *CERADplus1.0*-Auswertungsprogramm der Memory Clinic des Universitätsspitals Basel zum Einsatz. Dieses Programm erstellte aus unseren *CERAD*-Testergebnissen z-Werte, die unter Berücksichtigung der demographischen Daten Alter, Geschlecht und Ausbildungsjahre berechnet wurden. Diese z-Werte geben an, um wie viele Standardabweichungen der erhobene Wert eines Probanden vom Mittelwert einer Population, die sowohl im Hinblick auf Geschlecht und Alter als auch auf die Ausbildungsjahre dem getesteten Probanden entspricht, abweicht. Nimmt der z-Wert den Wert null an, entspricht demnach der erhobene Wert genau dem Mittelwert einer passenden Population. Bei  $z=\pm 1$  liegt der erhobene Wert eine Standardabweichung über bzw. unter dem Mittelwert einer entsprechenden Population. Sowohl mit den z-Werten des *CERAD* als auch mit allen sonstig erhobenen Daten wie u.a. den anamnestischen Daten, den Ergebnissen der anderen neuropsychologischen Tests, der klinischen Tests und der sonographisch gemessenen Werte wurde nun eine Datenbank mit Hilfe der Software

*IBM SPSS Statistics 20* erstellt. Mittels des *Kolmogorov-Smirnov-Tests* wurde zunächst ermittelt, ob bei den vorliegenden Daten von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann. Dies trifft für die drei Variablen Alter, Ausbildungsjahre und Krankheitsdauer zu. Daher wird in der deskriptiven Statistik für diese Variablen sowohl Mittelwert als auch Standardabweichung und Spannbreite (range) angegeben. Da bei allen anderen Daten keine Normalverteilung vorliegt, werden hier der Median sowie 25. und 75. Quartil genannt. Als nächster Schritt wurden mittels des *Spearman-Rho-Rangkorrelationskoeffizienten* alle erhobenen Daten in Korrelation zur sonographisch ermittelten Weite des dritten Ventrikels gesetzt, um zu evaluieren, ob signifikante Korrelationen vorliegen oder nicht. Hier wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  festgelegt.

Im Anschluss daran wurden die Probanden nach Level I- und II-Kriterien für das Vorliegen einer Demenz bei M. Parkinson der Movement Disorder Society (DUBOIS et al., 2007) in zwei Gruppen unterteilt. Patienten, die beide Kriterien einer Parkinson-Demenz erfüllten, wurden der Gruppe PDD (Parkinson's Disease Dementia) zugeordnet (DUBOIS et al., 2007; KALBE, 2009). Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten, wurden der Gruppe PDND (Parkinson's Disease non-demented) zugeteilt. Zwischen diesen beiden Gruppen (PDD vs. PDND) wurde nun ein Gruppenvergleich angestellt. Dieser Vergleich erfolgte durch den nicht-parametrischen *Mann-Whitney-U-Test*. Auch hier wurde eine Signifikanz bei  $p < 0,05$  angenommen.

Mittels *Receiver Operator Characteristics-Kurven* (ROC-Kurven) wurde nun der Frage nachgegangen, welcher Trennwert sowohl im Hinblick auf die Spezifität als auch auf die Sensitivität, mit der bei Vorliegen einer bestimmten Weite des dritten Ventrikels eine PDD angenommen werden kann, zufriedenstellende Ergebnisse liefert. Da das Alter Einfluss auf die Ventrikelweite hat, wurde die Berechnung der *ROC-Kurven* für zwei verschiedene Altersgruppen separat unternommen (Alter  $\leq 70$  Jahre vs. Alter  $> 70$  Jahre). Mittels *Kreuztabellen*, *Chi<sup>2</sup>-Test* und dem *exakten Test nach Fisher* wurde überprüft, ob die anhand der *ROC-Kurven* neu definierten alterskorrelierten Trennwerten der Ventrikelweite in den Gruppen PDD versus PDND statistisch signifikant unterschiedlich verteilt sind oder nicht.

Zum Abschluss der statistischen Auswertung der Daten wurde die *Odds Ratio* als Risiko für das Vorliegen einer PDD bei Überschreiten des neu definierten alterskorrelierten Trennwertes der Ventrikelweite berechnet und das 95%-Konfidenzintervall bestimmt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Deskriptive Auswertung

#### 4.1.1 Probandenkollektiv

Das Probandenkollektiv der vorliegenden Studie bestand insgesamt aus 49 an M. Parkinson erkrankten Patienten, wovon 20 Studienteilnehmer weiblichen Geschlechts und 29 Studienteilnehmer männlichen Geschlechts waren. Das mittlere Alter lag bei 68,33 ( $\pm 9,71$ ) Jahren. Der älteste Proband war 85 Jahre alt, der jüngste 45. Die mittlere Anzahl an Ausbildungsjahren (Schuljahre plus Jahre der absolvierten Berufsausbildung) betrug 12,45 ( $\pm 3,20$ ) Jahre. Das Minimum lag bei fünf, das Maximum bei 20 Jahren.

#### 4.1.2 Auswertung der Anamnesebögen

Bei der Auswertung der Krankheitsdauer muss von einem Gesamtkollektiv von insgesamt 48 statt 49 Probanden ( $n=48$ ) ausgegangen werden, da bei einem Probanden keine verwendbaren Daten erhoben werden konnten. Im Mittel wiesen die Probanden eine Krankheitsdauer von 6,96 ( $\pm 4,79$ ) Jahren auf. Die kürzeste Krankheitsdauer betrug null, die längste 19 Jahre.

Bei der Symptombdauer war zu berücksichtigen, dass bei zwei Probanden diese unklar war und nicht konkret angegeben werden konnte. Die folgenden Berechnungen wurden demnach mit einem Kollektiv von insgesamt 47 Probanden durchgeführt. Der Median lag hier bei 7,0 (unteres Quartil 4,0; oberes Quartil 11,0) Jahren.

Den am häufigsten vertretenen klinischen Prädominanztypen innerhalb des Gesamtkollektivs stellte der akinetisch-rigide Prädominanztyp dar, der mit einer Häufigkeit von 26 Probanden einen Anteil von 53,1% ausmachte. 16 Probanden konnten dem Äquivalenztyp zugeordnet werden, was einem Anteil von 32,7% entspricht. Sieben Probanden (14,3%) litten unter einem Tremordominanztyp.

Die Frage nach einer Parkinsonerkrankung bei erstgradigen Verwandten konnten 79,6% der Probanden ( $n=39$ ) verneinen. Zehn Probanden wiesen im Hinblick auf Parkinson eine positive Familienanamnese auf, was einem Anteil von 20,4% entspricht. Demenz bei Verwandten verneinten 81,6% der Probanden ( $n=40$ ). Bei 18,4% ( $n=9$ ) fanden sich Demenzdiagnosen im familiären Umfeld. Sowohl M. Parkinson als auch Demenz bei Verwandten fand sich lediglich bei einem Studienteilnehmer (2%). 98% der Probanden ( $n=48$ ) wiesen im Hinblick auf die Kombination beider Erkrankungen eine negative Familienanamnese auf.

Bei der Medikamentenanamnese lag das Hauptaugenmerk auf der parkinsonspezifischen Medikation, die hinsichtlich der verschiedenen Wirkstoffklassen unterteilt wurde. *Tabelle 2* veranschaulicht, mit welcher Häufigkeit die unterschiedlichen Wirkstoffklassen bzw. die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen innerhalb des untersuchten Probandenkollektivs als pharmakologische Therapie des M. Parkinson zum Einsatz kamen. Den größten Anteil mit 40,8% (n=20) stellten die Probanden, deren Therapie nur aus der Supplementierung von L-Dopa bestand. 30,6% aller Probanden (n=15) erhielten zusätzlich zu L-Dopa Dopaminagonisten wie z.B. das Neupro-Pflaster® (Rotigotin) oder Requip-Modutab® (Ropinirol). Bei 10,2% der Probanden (n=5) kamen ausschließlich Dopaminagonisten als pharmakologische Therapeutika zum Einsatz.

Wirkstoffklassen	Häufigkeit	Prozent
nur L-Dopa	20	40,8
nur Dopaminagonisten	5	10,2
L-Dopa + Dopaminagonisten	15	30,6
nur Anticholinergika	1	2,0
Kombinationen	7	14,3
keine Parkinson-Medikation	1	2,0

*Tabelle 2: Parkinson-Medikation nach Wirkstoffklassen geordnet*

Zusätzlich zur pharmakologischen Therapie war bei neun Probanden (18,4%) aus dem Kollektiv der invasive therapeutische Schritt zur Implantation einer Tiefenhirnstimulation gewählt worden. Der Großteil des Kollektivs (81,6%, n=40) verfügte über keine Stimulationssonde.

Die Frage nach vom Probanden selbst wahrgenommenen Gedächtnisstörungen konnten 38,8% der Probanden (n=19) verneinen. 59,2% der Probanden (n=29) hingegen gaben an, bei sich selbst eine auffallende Gedächtnisstörung bemerkt zu haben. Bei einem Probanden konnten keine Daten hierzu erhoben werden, das Gesamtkollektiv in dieser Frage bestand demnach aus 48 Personen. Die Frage, ob Angehörige Gedächtnisstörungen bemerkt und angesprochen hätten, bejahten jedoch nur 30,6% der Probanden (n=15), 69,4% (n=34) verneinten dies.

#### **4.1.3 Auswertung der neuropsychologischen Testungen**

In die statistische Auswertung des *Montreal Cognitive Assessment* konnten die Testergebnisse aller 49 Probanden mit einbezogen werden. Der Median betrug 24 (unteres

Quartil 22; oberes Quartil 26) Punkte, was einem pathologischen Ergebnis entspricht (NASREDDINE et al., 2005).

Auch bei der Auswertung der Untertests der *WAIS-IV* konnten alle 49 Testungen berücksichtigt werden. Bei den *Buchstaben-Zahlen-Folgen* erreichten die Probanden im Mittel sieben (5; 9,5) von maximal 21 Punkten. Der Median im *Zahlen-Symbol-Test* betrug 36 (von maximal 133) Punkte, wobei das untere Quartil bei 27,5 und das obere Quartil bei 50,5 Punkten lag. Im Test *Gemeinsamkeiten finden* wurde ein Median von 26 (18; 29,5) Punkten erreicht. Die Maximalpunktzahl bei diesem Test lag bei 33 Punkten. Im Gegensatz zum *MoCA*, bei dem ein Trennwert zum pathologischen Bereich existiert, liegen solche Trennwerte bei den Untertests der *WAIS-IV* nicht vor. Wie schon in Kapitel 3.2.4 beschrieben, dienen die Rohwerte der *WAIS-IV* im herkömmlichen Sinn des Tests zur Bestimmung des Intelligenzquotienten. Bei vorliegender Studie waren jedoch nur die Rohwerte von Bedeutung und wie stark diese von der maximal zu erreichenden Punktezahl abwichen. Um diese Abweichungen auf einen Blick ersichtlich zu machen, wurden die Maximalpunktzahlen, die ebenfalls schon in Kapitel 3.2.4 besprochen wurden, hier nochmals aufgegriffen.

Zur Auswertung der Testergebnisse aus der *CERADplus-Batterie* wurde, wie schon in Kapitel 3.3 erwähnt, zuerst das *CERADplus1.0*-Auswertungsprogramm genutzt. Ein anonymisierter Auswertungsbogen dieses Programms ist im Anhang zu finden (siehe 9.5). Um die deskriptive Statistik der *CERADplus*-Testbatterie anschaulich und v.a. übersichtlich darstellen zu können, wurde hier die tabellarische Ansicht gewählt (siehe *Tabelle 3*). So kann die Auswertung der einzelnen Untertests im Überblick erfasst werden. *Tabelle 3* veranschaulicht neben der Gesamtanzahl der Testungen, die in die statistische Auswertung mit einfließen konnten, auch die Testungen, die aufgrund unterschiedlicher Gründe aus der Auswertung ausgeschlossen werden mussten. Beispiele für einen Ausschluss sind vom Probanden fehlerhaft ausgeführte Tests oder auch Testabbrüche von Seiten der Probanden. Darüber hinaus zeigt die Tabelle die errechneten Mediane mitsamt der oberen und unteren Quartile. Was ebenfalls in die Tabelle mit einging, sind die Mittelwerte einer Normpopulation ( $z=0$ ), so dass eine Aussage darüber gemacht werden kann, wie die in vorliegender Studie erhobenen Daten einzuordnen sind. Diese Mittelwerte sind dem Manual *CERADplus1.0* entnommen worden. Die Spannweite der Mittelwerte ergibt sich daraus, dass für jede Altersklasse und Ausbildungszeit unterschiedliche Daten vorliegen. Die maximal zu erreichende Punktzahl jedes Untertests wurde in Kapitel 3.2.4 schon besprochen, dennoch sind auch diese Werte nochmals in die Tabelle mit eingeflossen, um eine ganzheitliche Betrachtung zu ermöglichen.

Name des Untertests	gültig	fehlend	Max.	Mittelwert aus Manual		Median	Unteres Quartil	Oberes Quartil
				m	w			
<i>Verbale Flüssigkeit</i>	49	0	-	18,0-23,4	17,4-26,0	19,00	14,00	23,00
<i>Boston Naming Test</i>	49	0	15	13,3-14,4	13,4-14,4	15,00	13,00	15,00
<i>MMST</i>	48	1	30	27,5-29,2	28,2-29,4	28,00	26,25	29,00
<i>Wortliste Gedächtnis</i>	48	1	30	15,8-20,9	19,0-23,4	20,00	16,25	22,00
<i>Figuren Abzeichnen</i>	48	1	11	9,8-10,6	9,5-10,5	10,00	9,00	11,00
<i>Wortliste Abrufen</i>	48	1	10	4,4-7,2	6,4-8,5	7,00	6,00	8,00
<i>Wortliste Wiedererkennen</i>	48	1	100	92,8-97,7	97,6-98,5	100,00	95,00	100,00
<i>Figuren Abrufen</i>	48	1	11	7,6-9,7	6,6-9,6	8,00	6,25	10,75
<i>Phonematische Flüssigkeit</i>	47	2	-	9,1-13,2	10,3-15,0	11,00	8,00	16,00
<i>TMT A</i>	45	4	180	43,8-62,0	39,7-53,6	60,00	40,50	102,50
<i>TMT B</i>	45	4	300	96,9-190,7	95,1-145,0	163,00	90,00	300,00
<i>Quotient B/A</i>	45	4	-	2,1-3,2	2,3-3,0	2,60	1,90	2,90
gültig = eingeschlossene Probanden fehlend = nicht eingeschlossene Probanden aufgrund fehlerhafter Ausführung, Verweigerung o.Ä. Max. = Maximalpunktzahl der Untertests „Verbale Flüssigkeit“ und „Phonematische Flüssigkeit“: Skala ist nach oben offen „Wortliste Wiedererkennen“: Angaben in % „TMT A“ und „TMT B“: Angabe in Minuten								

Tabelle 3: Deskriptive Auswertung der einzelnen CERADplus-Untertests

Die statistische Auswertung der neuropsychologischen Testung schließt mit der Betrachtung der Ergebnisse des *Beck Depressions Inventars II*. Es konnten 44 Fragebögen eingeschlossen werden. Bei fünf Probanden lag ein fehlerhaft oder unvollständig ausgefüllter Fragebogen vor. Der Median betrug 9,00 mit einem unteren Quartil von 6,00 und einem oberen Quartil von 12,75 Punkten. Der Maximalwert betrug 28 Punkte. So kann im Mittel von keiner bzw. lediglich einer leichten depressiven Symptomatik ausgegangen werden (vgl. Trennwerte Kapitel 3.2.4).

#### 4.1.4 Auswertung der klinischen Untersuchungen

In die Auswertung des einzigen Teils (2.13. *Fallen*) aus der **MDS-UPDRS-II** konnten die Untersuchungsergebnisse von 48 Probanden einbezogen werden. Es errechnete sich ein Median von einem Punkt, wobei das untere Quartil bei null Punkten, das obere Quartil bei einem Punkt lag. Überwiegend gaben die Studienteilnehmer demnach an, unter *seltenem Fallen* zu leiden.

Sowohl bei der **MDS-UPDRS-III** als auch bei der **MDS-UPDRS-IV** zeigten sich alle Untersuchungsergebnisse für die Auswertung geeignet (n=49). Bei der motorischen Untersuchung (**MDS-UPDRS-III**) betrug der Median 31,0 (24,5; 47,5) Punkte. Da die Maximalpunktzahl von 132 Punkten eine schwerstgradige Behinderung beschreibt, kann demnach bei 31 Punkten im Mittel von einer leicht- bis mäßiggradigen Behinderung innerhalb des untersuchten Probandenkollektivs ausgegangen werden. Die Auswertungen der **MDS-UPDRS-IV** ergaben einen Median von 3,0 (0,0; 5,0) Punkten. Die Angabe schwerster motorischer Komplikationen wird durch die Maximalpunktzahl von 24 Punkten ausgedrückt.

Zur Verdeutlichung, wie sich die Häufigkeitsverteilung innerhalb der **Hoehn und Yahr-Skala** verhielt, wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit die tabellarische Form gewählt (siehe *Tabelle 4*). Das häufigste Stadium stellte Stadium 2 mit einem Vorkommen von 51% (n=25) dar. Bei mehr als der Hälfte aller getesteten Probanden war demnach eine beidseitige Beteiligung ohne Gleichgewichtsstörung zu beobachten. Dem Stadium 0, also klinisch unauffällig, konnte ein Proband (2,0%) zugeordnet werden. Drei Probanden (6,1%) befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt bereits im ausgeprägtesten Stadium 5 und waren auf einen Rollstuhl angewiesen.

	Häufigkeit	Prozent
<b>Stadium 0</b>	1	2,0
<b>Stadium 1</b>	4	8,2
<b>Stadium 2</b>	25	51,0
<b>Stadium 3</b>	6	12,2
<b>Stadium 4</b>	10	20,4
<b>Stadium 5</b>	3	6,1
0 = klinisch unauffällig 1 = einseitige Beteiligung 2 = beidseitige Beteiligung ohne Gleichgewichtsstörung 3 = zusätzliche Haltungsinstabilität 4 = starke Behinderung 5 = Rollstuhlpflichtigkeit/Bettlägerigkeit		

*Tabelle 4: Deskriptive Auswertung der Hoehn und Yahr-Stadien*



#### 4.1.5 Auswertung der transkraniellen Sonographien

Bei 48 Probanden konnte die sonographische Ermittlung der Weite des dritten Ventrikels durchgeführt werden, lediglich ein Proband verfügte über ein insuffizientes transtemporales Schallfenster, was eine Untersuchung unmöglich machte. Im Median betrug die Weite des dritten Ventrikels 6,5 mm, mit einem unteren Quartil von 4,3 mm und einem oberen Quartil von 8,0 mm. Bei Probanden mit einem Alter von  $<60$  Jahren ( $n=10$ ) betrug der Median der Weite des dritten Ventrikels 3,2 mm (2,7; 6,4), das Minimum betrug 1,6 mm, das Maximum 6,4 mm. Bei Probanden  $\geq 60$  Jahre ( $n=38$ ) betrug der Median 7,5 mm (5,1; 8,1) bei einem minimalen Wert von 3,0 mm und einem maximalen Wert von 10,0 mm, der bei einer Probandin vorkam. Anhand der bestehenden Normwerte, die für  $<60$ -Jährige eine Ventrikelweite des dritten Ventrikels von  $\leq 7,0$  mm und bei den  $\geq 60$ -Jährigen von  $\leq 10,0$  fordern, konnte bei den getesteten Probanden somit eine pathologische Weite ausgeschlossen werden (SEIDEL et al., 1995; WALTER et al., 2007).

### 4.2 Induktive Auswertung

#### 4.2.1 Evaluierung von Zusammenhängen zwischen den Testergebnissen und der Weite des dritten Ventrikels

Zunächst wurden die Ergebnisse der Auswertung der persönlichen Daten und des Anamnesebogens mit Hilfe des *Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten* in Korrelation zur Weite des dritten Ventrikels gesetzt, um zu evaluieren, inwieweit diese von bestimmten quantitativ stetigen Faktoren z.B. dem Alter oder den Ausbildungsjahren beeinflusst wird. Sowohl das Alter der Probanden zum Testungszeitpunkt als auch das Alter der Probanden bei Krankheitsausbruch korrelierten positiv hoch signifikant mit der Weite des dritten Ventrikels (bei beiden Variablen:  $p < 0,001$ ). Der Korrelationskoeffizient bei der Variable Alter des Probanden betrug 0,562. Bei der Variable Alter bei Krankheitsausbruch lag er bei 0,618. Sowohl die Krankheitsdauer und die Symptombdauer als auch die Anzahl der Ausbildungsjahre wiesen in Korrelation zur Ventrikelweite keine Signifikanz auf. In *Tabelle 5* können die Ergebnisse im Überblick betrachtet werden.

	Weite des III.Ventrikels		
	Korrelations- koeffizient r	Signifikanz (2-seitig) p	Eingeschlossene Probanden n
<b>Alter des Probanden</b>	0,562	0,000***	48
<b>Alter bei Krankheitsausbruch</b>	0,618	0,000***	47
<b>Krankheitsdauer</b>	-0,179	0,230	47
<b>Symptomdauer</b>	-0,122	0,415	47
<b>Ausbildungsjahre</b>	-0,130	0,379	48
* p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001			

*Tabelle 5: Korrelation zwischen Ventrikelweite und Ergebnissen persönlicher Daten und des Anamnesebogens*

Mit Hilfe des *Mann-Whitney-U-Tests* wurde getestet, wie sich die nominalskalierten qualitativen Testergebnisse in Bezug auf die Ventrikelweite verhalten. Es wurde belegt, dass keine signifikanten geschlechtsspezifischen Gruppenunterschiede hinsichtlich der Weite des dritten Ventrikels vorlagen. Ob bemerkte Gedächtnisstörungen (sowohl selbst wahrgenommene als auch von Angehörigen wahrgenommene) vorlagen oder nicht, machte bezogen auf die Ventrikelweite ebenso wenig einen Unterschied, wie ob eine positive Demenzdiagnose bei Verwandten zu finden war oder nicht. Mittels des *Kruskal-Wallis-Tests* konnte schließlich ausgeschlossen werden, dass ein signifikanter Unterschied der Ventrikelweite zwischen den unterschiedlichen Prädominanztypen des M. Parkinson bestand.

Des Weiteren wurden erneut mittels des *Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten* die Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen in Korrelation zur Ventrikelweite gesetzt (siehe *Tabelle 6*). Hier ergab sich, dass sowohl die Testergebnisse des *MoCA* als auch die des *Zahlen-Symbol-Tests* und des Tests *Gemeinsamkeiten finden* (beide aus *WAIS-IV*) signifikant negativ mit der Weite des dritten Ventrikels korrelierten. Dies bedeutet, je größer die Ventrikelweite, desto geringer war die erzielte Punktzahl in den Tests. Bei den Testergebnissen des *MoCA* lag bei einem Korrelationskoeffizienten von -0,322 eine Signifikanz von  $p=0,026$  vor. Bei den Ergebnissen des *Zahlen-Symbol-Tests* fand sich eine Signifikanz von  $p<0,001$  ( $r=-0,591$ ) und bei jenen des Tests *Gemeinsamkeiten finden* eine von  $p=0,039$  ( $r=-0,299$ ). Lediglich beim dritten Untertests der *WAIS-IV*, den *Buchstaben-Zahlen-Folgen*, konnte keine signifikante Korrelation mit der Ventrikelweite nachgewiesen werden ( $p=0,487$ ;  $r=-0,103$ ).

	Weite des III.Ventrikels		
	Korrelations- koeffizient r	Signifikanz (2-seitig) p	Eingeschlossene Probanden n
<b>MoCA</b>	-0,322	0,026*	48
<b>WAIS-IV Zahlen-Symbol- Test</b>	-0,591	0,000***	48
<b>WAIS-IV Gemeinsamkeiten finden</b>	-0,299	0,039*	48
<b>WAIS-IV Buchstaben- Zahlen-Folgen</b>	-0,103	0,487	48
* p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001			

Tabelle 6: Korrelation zwischen Ventrikelweite und Testergebnissen des MoCA und der WAIS-IV

Auch die Ergebnisse der meisten Untertests der *CERADplus*-Testbatterie korrelierten signifikant mit der Ventrikelweite (siehe Tabelle 7). Bei dem ersten Untertest, der die *verbale Flüssigkeit* prüft, lag die Signifikanz bei  $p=0,028$  ( $r=-0,317$ ). Die Punktzahl des *Boston Naming Tests* korrelierte mit der Ventrikelweite mit einer Signifikanz von  $p=0,027$  ( $r=-0,320$ ). Die Ergebnisse des *MMST* wiesen ebenfalls eine signifikante Korrelation mit der Ventrikelweite auf ( $p=0,045$ ;  $r=-0,294$ ). Auch bei den Untertests *Wortliste abrufen* ( $p=0,041$ ;  $r=-0,299$ ), *Figuren Abzeichnen* ( $p=0,034$ ;  $r=-0,310$ ), *Figuren Abrufen* ( $p=0,008$ ;  $r=-0,384$ ) und bei der *phonematischen Flüssigkeit* ( $p=0,029$ ;  $r=-0,322$ ) korrelierten die jeweiligen Testergebnisse signifikant mit der Weite des dritten Ventrikels. Bei den Ergebnissen beider *Trail Making Tests*, also bei *Trail Making Test A* ( $p=0,001$ ;  $r=0,473$ ), und auch bei *Trail Making Test B* ( $p=0,000$ ;  $r=0,542$ ) konnte eine höchst signifikante Korrelation mit der Ventrikelweite nachgewiesen werden. Kein Zusammenhang konnte zwischen Ventrikelweite und verbaler Merkfähigkeit (sowohl unmittelbar als auch verzögert) und Rekognition nachgewiesen werden, da die Ergebnisse der Untertests *Wortliste Gedächtnis* und *Wortliste Wiedererkennen* nicht signifikant mit der Ventrikelweite korrelierten (Werte für p und r: siehe Tabelle 7).

	Weite des III.Ventrikels		
	Korrelations- koeffizient r	Signifikanz (2-seitig) p	Eingeschlossene Probanden n
<b>Verbale Flüssigkeit</b>	-0,317	0,028*	48
<b>Boston Naming Test</b>	-0,320	0,027*	48
<b>MMST</b>	-0,294	0,045*	47
<b>Wortliste Gedächtnis</b>	-0,192	0,197	47
Wortliste 1.DG	-0,132	0,376	47
Wortliste 2.DG	-0,148	0,320	47
Wortliste 3.DG	-0,217	0,142	47
Wortliste Intrusionen	0,087	0,561	47
Verhältnis zwi- schen erinnerten Worten in Wort- liste Abrufen und Wortliste 3.DG	-0,114	0,445	47
<b>Figuren Abzeichnen</b>	-0,310	0,034*	47
<b>Wortliste Abrufen</b>	-0,299	0,041*	47
<b>Wortliste Wiedererkennen</b>	-0,048	0,750	47
<b>Figuren Abrufen</b>	-0,384	0,008**	47
<b>Phonematische Flüssigkeit</b>	-0,322	0,029*	46
<b>TMT A</b>	0,473	0,001***	44
<b>TMT B</b>	0,542	0,000***	44
DG = Durchgang TMT = Trail Making Test * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001			

Tabelle 7: Korrelation zwischen Ventrikelweite und Testergebnissen des CERADplus

Die Prüfung auf Korrelation zwischen kognitiver Leistung in den einzelnen Untertests mit der Weite des dritten Ventrikels wurde unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Bildung unter Verwendung der z-Werte wiederholt. Diese wurden nur in den Untertests der CERADplus-Batterie mithilfe der CERAD-spezifischen Software bestimmt. Hier bestätigte sich die inverse Korrelation zwischen zunehmender Ventrikelweite und abnehmender kognitiver Leistung signifikant für die Tests *TMT A* ( $r=-0,350$ ,  $p=0,020$ ) und *TMT B* ( $r=-0,386$ ,  $p=0,010$ ).

Die Ergebnisse des *BDI-II* korrelierten nicht signifikant mit der Ventrikelweite.

Sowohl die Ergebnisse der *MDS-UPDRS-II*, *MDS-UPDRS-III* und *MDS-UPDRS-IV* als auch die Stadien der Hoehn und Yahr-Skala wiesen keine signifikante Korrelation mit der Weite des dritten Ventrikels auf.

#### **4.2.2 Gruppenvergleiche zwischen PDD und PDND**

Wie in Kapitel 3.3 beschrieben, wurden die Probanden anhand der Level I- und II-Kriterien der Movement Disorder Society in zwei Gruppen (PDD und PDND) unterteilt, um die Testergebnisse beider Gruppen miteinander vergleichen zu können. Mittels des *Mann-Whitney-U-Tests* ergab sich, dass sowohl bezüglich Alter, Alter bei Krankheitsbeginn, Krankheitsdauer und Symptombdauer als auch hinsichtlich der Ausbildungsjahre kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden konnte. Auch bei den Ergebnissen der klinischen Untersuchungen (*MDS-UPDRS-III* und Hoehn und Yahr-Stadium) und jenen des Depressionsfragebogens (*BDI-II*) lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Die statistische Auswertung der Ventrikelweite innerhalb der PDD-Gruppe (n=8) ermittelte einen Median von 7,6 mm (unteres Quartil 5,4; oberes Quartil 8,6). Innerhalb der PDND-Gruppe (n=40 + 1 Proband mit insuffizientem Schallfenster) lag der Median bei 6,2 mm (3,9; 7,9). Dieser Unterschied erreichte mit dem *Mann-Whitney-U-Test* keine statistische Signifikanz, lässt aber die Vermutung des Vorliegens eines statistischen Trends zu.

### **4.3 Erstellung von ROC-Kurven zur Einführung valider Trennwerte**

Für die Berechnung der Trennwerte mittels *ROC-Kurven* wurden die Probanden zunächst in zwei Altersgruppen unterteilt (Alter >70 Jahre vs. Alter ≤70 Jahre), um den Einfluss des Alters auf die Ventrikelweite zu berücksichtigen.

#### **4.3.1 ROC-Analyse der Altersgruppe >70 Jahre**

Bei den Probanden, die älter als 70 Jahre alt waren (n=23), erfüllten fünf die Level I- und II-Kriterien der MDS für das Vorliegen einer PDD (siehe *Tabelle 8*). 17 Probanden erfüllten die Kriterien nicht, und konnten somit als nicht dement eingestuft werden. Bei einem Probanden konnte eine Einstufung mittels Level I-Kriterien der MDS bei unvollständigem *MMST* nicht erfolgen.

Level I-Kriterien	Anzahl der Probanden
erfüllt	5
nicht erfüllt	17
fehlend	1

Tabelle 8: Level I-Kriterien bei der Altersgruppe >70 Jahre

Mittels *ROC-Analyse* der Altersgruppe >70 Jahre (siehe *Abbildung 3*) wurde ein Trennwert von 7,65 mm errechnet, bei dem die bestmögliche Sensitivität (0,8) und auch die bestmögliche Spezifität (0,59) erreicht wird (siehe *Tabelle 9*), um zwischen PDD und PDND zu differenzieren. Somit kann bei einer Ventrikelweite  $\geq 7,65$  mm in der Altersgruppe >70 Jahre mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 59% das Vorliegen einer PDD vorausgesagt werden. Die area under the curve beträgt 0,618.

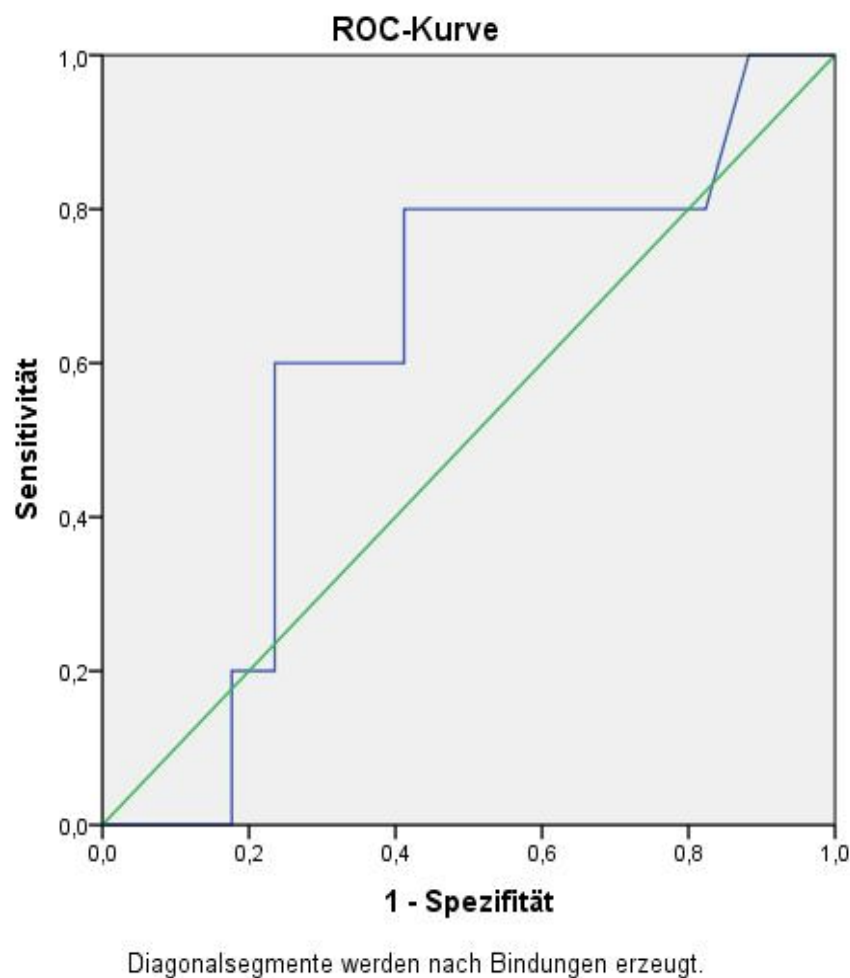


Abbildung 3: ROC-Kurve für die Altersgruppe >70 Jahre

Weite des Ventrikels (mm)	Sensitivität	1-Spezifität
2,80	1,0	1,000
7,35	0,8	0,529
7,55	0,8	0,471
<b>7,65</b>	<b>0,8</b>	<b>0,412</b>
7,75	0,6	0,412

Tabelle 9: Koordinaten der ROC-Kurve für die Altersgruppe > 70 Jahre

Mit einer *Kreuztabelle* (Tabelle 10) wurden die Sensitivität und die Spezifität des neuen Trennwertes (7,65 mm) überprüft. Es konnte gezeigt werden, dass von jenen 17 Probanden, die nach Level I- und II-Kriterien der MDS als nicht dement einzuordnen waren, tatsächlich 10 über eine Ventrikelweite <7,65 mm verfügten, unter Verwendung des neuen Trennwertes also eine normale, nicht pathologische Ventrikelweite zeigten. Diese Probanden hätten nun also alleine durch die Verwendung der transkraniellen Sonographie der PDND-Gruppe zugeordnet werden können. Bei Betrachtung der Sensitivität zeigte die Untersuchung der Ventrikelweite mit dem neuen Trennwert noch bessere Ergebnisse. Von jenen fünf Probanden, die nach Level I-Kriterien der MDS als dement klassifiziert worden sind, zeigte sich bei vier dieser Probanden eine Ventrikelweite >7,65 mm, womit sie sich mittels neuem Trennwert im pathologischen Ventrikelweitenbereich befanden. Lediglich die Ventrikelweite eines Probanden lag trotz Demenz (nach Level I- und II-Kriterien der MDS) unter dem neuen Trennwert.

Statistische Signifikanz konnte bei geringer Fallzahl im *Chi<sup>2</sup>-Test* und im *exakten Test nach Fisher* nicht erreicht werden.

	MDS Level I-Kriterien erfüllt	
	nein	ja
<b>Ventrikelweite normal</b> (<7,65 mm)	10	1
<b>Ventrikelweite pathologisch</b> (≥7,65 mm)	7	4
Gesamtsumme	17	5

Tabelle 10: Kreuztabelle neuer Trennwert für die Altersgruppe > 70 Jahre

#### 4.3.2 ROC-Analyse der Altersgruppe $\leq 70$ Jahre

Innerhalb dieses Probandenkollektivs ( $n=26$ ) befanden sich drei Personen, die nach Level I-Kriterien der MDS an PDD erkrankt waren (siehe *Tabelle 11*). Die restlichen 23 Probanden erfüllten die Level I-Kriterien der MDS nicht und konnten daher als nicht dement angesehen werden.

Level I-Kriterien	Anzahl der Probanden
erfüllt	3
nicht erfüllt	23

*Tabelle 11: Level I-Kriterien bei der Altersgruppe  $\leq 70$  Jahre*

Mittels *ROC-Analyse* (siehe *Abbildung 4*) ergab sich innerhalb dieser Altersgruppe ein Trennwert von 6,6 mm mit einer Sensitivität von 0,67 und einer Spezifität von 0,74 (siehe *Tabelle 12*). Bei einer Ventrikelweite  $\geq 6,6$  mm in der Altersgruppe  $\leq 70$  Jahre kann somit mit einer Sensitivität von 67% und einer Spezifität von 74% das Vorliegen einer PDD vorausgesagt werden. Die area under the curve beträgt hier 0,623.



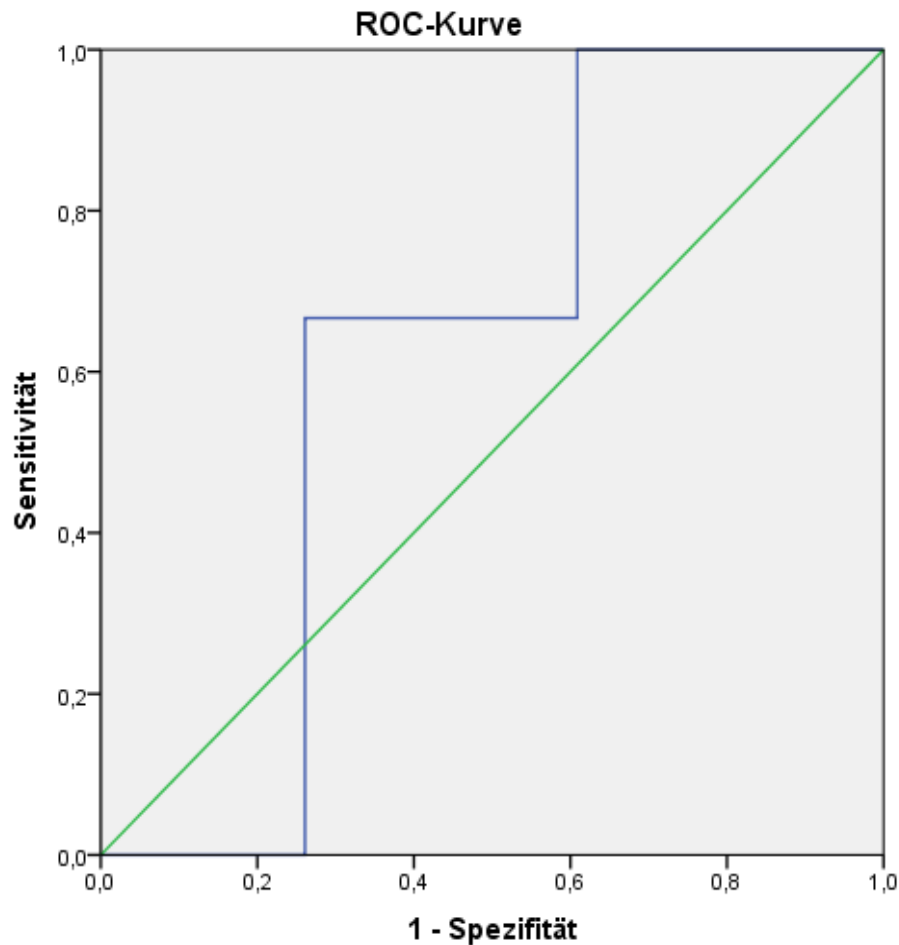


Abbildung 4: ROC-Kurve für die Altersgruppe  $\leq 70$  Jahre

Weite des Ventrikels (mm)	Sensitivität	1-Spezifität
0,60	1,000	1,000
6,30	0,667	0,348
6,45	0,667	0,304
<b>6,60</b>	<b>0,667</b>	<b>0,261</b>
7,10	0,333	0,261

Tabelle 12: Koordinaten der ROC-Kurve für die Altersgruppe  $\leq 70$  Jahre

Auch in dieser Altersgruppe wurden Spezifität und Sensitivität mit einer *Kreuztabelle* (Tabelle 13) überprüft. Bei 17 der 23 Probanden, die die Level I-Kriterien der MDS nicht erfüllten, lag eine Ventrikelweite von  $< 6,6$  mm vor, was unter Berücksichtigung des neuen Trennwertes einer normalen, nicht pathologischen Weite entspricht. Von jenen drei Probanden, die laut Level I-Kriterien der MDS als dement eingestuft wurden, wiesen zwei – von dem neuen Trennwert ausgegangen – pathologische Ventrikelweiten auf ( $\geq 6,6$  mm).

Wie auch in der Altersgruppe >70 Jahre reichten die Fallzahlen nicht aus, um eine statistische Signifikanz im *Chi<sup>2</sup>-Test* und im *exakten Test nach Fisher* zu belegen.

	MDS Level I-Kriterien erfüllt	
	nein	ja
<b>Ventrikelweite normal</b> (<6,6 mm)	17	1
<b>Ventrikelweite pathologisch</b> (≥6,6 mm)	6	2
Gesamtsumme	23	3

Tabelle 13: Kreuztabelle neuer Trennwert für die Altersgruppe ≤70 Jahre

#### 4.3.3 Beurteilung der neuen Trennwerte in der Gesamtkohorte

Um zu beurteilen, wie gut die neuen altersangepassten Trennwerte der Weite des dritten Ventrikels eine Vorhersage einer PDD innerhalb der Gesamtkohorte treffen können, wurde erneut eine *Kreuztabelle* (Tabelle 14) erstellt. In diese *Kreuztabelle* eingeschlossen wurden 48 Probanden. Da bei einem Probanden wegen eines insuffizienten Schallfensters keine transtemporale Sonographie möglich war, konnten die Daten dieses Probanden nicht miteinbezogen werden. Bei 27 der 40 Probanden, die laut Level I-Kriterien der MDS als nicht dement eingestuft werden konnten, ließ sich unter Berücksichtigung der jeweiligen altersangepassten Trennwerte eine nicht pathologische Ventrikelweite nachweisen. Der Ausschluss einer Demenzdiagnose wäre bei diesen 27 Probanden demnach allein anhand der sonographisch ermittelten Ventrikelweite (unter Berücksichtigung der neuen Trennwerte) möglich gewesen. Bei sechs der acht Probanden, die die Level I-Kriterien erfüllten, lag ein pathologisch vergrößerter Ventrikel vor.

Mittels *exaktem Test nach Fisher* konnte hier eine statistische Signifikanz auf dem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  nachgewiesen werden.

	<b>MDS Level I-Kriterien erfüllt</b>	
	<b>nein</b>	<b>ja</b>
<b>Ventrikelweite normal</b>	27	2
<b>Ventrikelweite pathologisch</b> ≥6,60 mm für ≤70 J. ≥7,65 mm für >70 J.	13	6
<b>Gesamtsumme</b>	40	8

*Tabelle 14: Kreuztabelle neuer Trennwert für die Gesamtkohorte*

Durch eine die statistische Auswertung abschließende Risikoschätzung konnte gezeigt werden, dass sich das Risiko für das Vorliegen einer PDD 6,2-fach erhöht, sobald die Weite des dritten Ventrikels anhand der neuen altersangepassten Trennwerte als pathologisch eingestuft werden muss (Odds-Ratio 6,231; 95% Konfidenzintervall 1,103-35,205).

## 5. Diskussion

Kognitive Einschränkungen bis hin zur Demenz zählen zu den häufigsten und beeinträchtigendsten nicht-motorischen Symptomen des Morbus Parkinson (BARONE et al., 2009), deren zugrundeliegender neuropathologischer Mechanismus zurzeit noch nicht bis ins Einzelne verstanden ist (KEHAGIA et al., 2010). Aufgrund dessen stehen momentan keine kausalen, sondern lediglich symptomatische Behandlungsstrategien zur Verfügung. Prognostische Marker für eine drohende kognitive Verschlechterung sowie eine frühzeitige Erkennung einer PDD sind daher insbesondere in Bezug auf therapeutische Konsequenzen von großer Bedeutung. Dennoch sind die Behandlungsmöglichkeiten kognitiver Defizite bei Morbus Parkinson bis hin zur PDD in ihrer Wirksamkeit aktuell noch sehr begrenzt. Effizientere Therapiestrategien wie kausal oder protektiv wirksame Behandlungen sind dringend gefordert. In diesen Zusammenhängen sind Biomarker gefragt, die das Vorliegen einer Erkrankung untermauern und deren Auftreten abschätzen lassen.

In der vorliegenden Arbeit konnten wir zeigen, dass die sonographisch ermittelte Weite des dritten Ventrikels bei Patienten mit Parkinson signifikant invers mit den kognitiven Leistungen nahezu aller Domänen korreliert. Es konnte gezeigt werden, dass die von Seidel et al. im Jahr 1995 publizierten altersabhängigen Normwerte für die Weite des dritten Ventrikels keinen effizienten Nutzen aufweisen. Die innerhalb dieser Arbeit neu definierten Trennwerte sind zur Differenzierung pathologischer Ventrikelweiten besser geeignet. Mithilfe einer zuverlässigen, einfachen und mit nur geringem Zeitaufwand verbundenen Untersuchungsmethode, die weder mit Invasivität noch mit Strahlenexposition verbunden ist, war es möglich, Patienten mit Parkinson-assoziiierter Demenz von nicht-dementen Parkinsonpatienten zu unterscheiden.

Es liegen bereits etliche Studien zu potenziellen Biomarkern für eine PDD in der wissenschaftlichen Literatur vor. Die Untersuchungsmethoden, die gewählt wurden, um Biomarker zu finden, zu evaluieren und zu etablieren, lassen sich in drei Gruppen unterteilen. Es wurden sowohl mittels strukturell und funktionell bildgebenden, biochemischen und molekularen als auch elektrophysiologischen Verfahren Marker auf ihre Eignung als Biomarker für Parkinson-Demenz untersucht.

Als **strukturell bildgebendes Verfahren** kam v.a. die MRT zum Einsatz, deren serielle Scans mithilfe von z.B. voxelbasierter Morphometrie oder Radial Distance Mapping analysiert und ausgewertet wurden. Mithilfe dieser strukturellen Bildgebung konnte

festgestellt werden, dass die Atrophieraten des gesamten Gehirns bei PDD-Patienten im Vergleich zu PDND-Patienten signifikant erhöht waren (BURTON et al., 2005), das Muster der Atrophie jedoch von dem der Alzheimerdemenz abwich (BURTON et al., 2004). Apostolova et al. wiesen mittels MRT v.a. im Nucleus caudatus eine stärker ausgeprägte Atrophie bei PDD-Patienten als bei PDND-Patienten nach und stützen darauf ihre These, dass kognitive Beeinträchtigung bei Parkinson mit eben dieser assoziiert sein könnte (APOSTOLOVA et al., 2010). Laut eines Reviews von Ibarretxe-Bilbao et al. kann von einer verstärkten kortikalen Atrophie bei PDD-Patienten im Vergleich zu PDND-Patienten ausgegangen werden (IBARRETXE-BILBAO et al., 2009), sowohl in temporalen, frontalen als auch in links-parietalen Bereichen (BEYER et al., 2007). Laut eines Reviews, in dem Svenningsson et al. fünf Studien verglichen, sind die hauptsächlich von Atrophie betroffenen Areale der parietotemporale Lappen, der entorhinale Kortex, der Hippocampus, der präfrontale Kortex und posteriore Anteile des Gyrus cinguli (SVENNINGSSON et al., 2012). Die Atrophie im entorhinalen Kortex (KENNY et al., 2008) und im Hippocampus (BURTON et al., 2004) ist jedoch bei Patienten mit AD deutlich stärker ausgeprägt als bei Patienten mit PDD. All diese Studien evaluieren als Biomarker für PDD die Atrophie bestimmter Gehirnareale, müssen jedoch auf das zeitaufwändige und kostenintensive Verfahren der MRT zurückgreifen.

Mittels des **funktionell bildgebenden Verfahrens** der Einzelphotonen-Computertomographie (SPECT) wurde die Perfusion des Gehirns verschiedener Probanden untersucht und festgestellt, dass PDD-Patienten bzw. PD-Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung im Vergleich zu PDND-Patienten bzw. gesunden Kontrollpersonen eine signifikante Hypoperfusion in allen kortikalen Bereichen, insbesondere aber in temporalen und parietalen Regionen aufweisen. Bei nicht-dementen PD-Patienten beschränkt sich die Reduktion der Perfusion auf den Frontallappen (ANTONINI et al., 2001). Sobald Patienten über subjektive Gedächtnisstörungen klagen, also noch einige Zeit vor der Diagnose einer PDD, ist eine Hypoperfusion in frontalen Regionen, inferior temporalen Arealen sowie in der Pars anterior des Gyrus cinguli und dem Thalamus nachweisbar (SONG et al., 2014). Neben der Perfusions-SPECT wurde u.a. auch mittels 18F-2-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) nach einem Marker gesucht, der PDD-Patienten von PDND-Patienten unterscheidet. Gezeigt werden konnte hierbei ein verminderter Glucosemetabolismus präfrontaler und parietaler Regionen sowie ein erhöhter Metabolismus von Hirnstamm und Cerebellum der PD-Patienten mit kognitiven Einschränkungen im Vergleich zu kognitiv unauffälligen PD-Patienten (HUANG et al., 2008).

Mit der Perfusions-SPECT und dem FDG-PET sind nur beispielhaft zwei funktionell bildgebende Verfahren herausgegriffen worden. In der Literatur lassen sich noch etliche weitere Studien finden, die mittels funktionell bildgebender Verfahren einen Marker für PDD bestimmt haben. Bei der Verwendung von Perfusion, Glucosemetabolismus oder auch einem anderen durch SPECT oder PET bestimmten Marker als Biomarker für PDD muss jedoch neben des Zeit- und Kostenaufwandes der Aspekt der begrenzten Verfügbarkeit und besonders auch die Strahlenbelastung des Patienten bedacht werden.

Die Gruppe der **biochemischen und molekularen** Biomarker beinhaltet sowohl genetische Biomarker als auch liquor- bzw. blutbasierte Biomarker. Obwohl der genaue Stellenwert genetischer Faktoren in der Entwicklung einer PDD derzeit noch unklar ist (SHI et al., 2010), konnte eine Assoziation zwischen einer raschen kognitiven Leistungsminderung bei PD und dem  $\epsilon 4$ -Allel von Apolipoprotein E (APOE) gefunden werden. Eine Variante des Mikrotubuli-assoziierten Protein Tau (MAPT)-Genotypen (H1/H1) war mit schlechteren Gedächtnisleistungen, eine bestimmte Variante des Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Genotypen (Met/Met) hingegen mit besseren Werten bei der Aufmerksamkeitstestung assoziiert (MORLEY et al., 2012). Ebenso wie bei der Alzheimerdemenz liegt auch bei PD eine veränderte Proteinzusammensetzung des Liquors vor. Es zeigten sich signifikant erniedrigte Spiegel des A $\beta$ 42-Proteins im Liquor von PD-Patienten, die im Laufe von fünf Jahren eine Demenz entwickelten (ALVES et al., 2014). Im Vergleich zu AD ist die Reduktion von A $\beta$ 42 im Liquor bei PD jedoch nicht so deutlich ausgeprägt. Des Weiteren ist bei nicht-dementen PD-Patienten der Spiegel der Proteinfragmente A $\beta$ 40 und A $\beta$ 38 mit der Gedächtnisleistung assoziiert. Allen drei Proteinfragmenten konnte ein Einfluss auf Gedächtnisleistungen, jedoch nicht auf exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit oder visuell-räumliche Leistungen nachgewiesen werden (ALVES et al., 2010). Darüber, inwieweit auch das Tau-Protein einen Stellenwert im Zusammenhang mit PDD hat, liegen kontroverse Studien vor: Während bei nicht-dementen PD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen keine Veränderung des Tau-Spiegels zu sehen war und auch keine Korrelation zu kognitiver Leistung nachgewiesen werden konnte (ALVES et al., 2010), wurden bei PDD-Patienten im Vergleich zu PD-Patienten signifikant höhere Spiegel im Liquor gemessen (MOLLENHAUER et al., 2006). Weitere Studien evaluierten blutbasierte Biomarker wie z.B. Epidermal Growth Factor (EGF), wobei hier nicht nur eine Korrelation zwischen niedrigem EGF-Spiegel im Plasma und aktueller kognitiver Beeinträchtigung gefunden wurde, sondern auch eine Assoziation zwischen niedrigem EGF-Spiegel und dem Risiko einer entstehenden Demenz bei noch kognitiv unauffälligen PD-Patienten gezeigt

werden konnte (CHEN-PLOTKIN et al., 2011). Auch inflammatorische Zytokine wurden hinsichtlich ihrer Rolle im Entstehen von PDD untersucht, wobei eine signifikante Korrelation zwischen erhöhten TNF- $\alpha$ -Spiegeln im Serum und der Entstehung nicht-motorischer Symptome der Parkinsonerkrankung wie z.B. Depressionen und eben auch kognitive Beeinträchtigungen gezeigt werden konnte. Erhöhte TNF- $\alpha$ -Spiegel scheinen besonders in die Schädigung der exekutiven Funktionen und der Sprache verwickelt zu sein (MENZA et al., 2010). Bei allen Vorteilen, die biochemische und molekulare Biomarker inne zu haben scheinen, sind v.a. genetische Marker mit enormem Kosten- und Zeitaufwand behaftet. Bei liquor- und blutbasierten Markern steht die Invasivität des Verfahrens negativ im Vordergrund.

Ein weiteres Verfahren zur Evaluierung von validen Biomarkern für PDD, das in diesem Überblick über die bestehende Literatur angesprochen werden soll, ist **elektrophysiologischer** Natur. Mittels quantitativer Elektroenzephalographie-Messungen (QEEG) konnte gezeigt werden, dass eine niedrige Frequenz der Grundaktivität mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, im Verlauf einer PD-Erkrankung eine Demenz zu entwickeln (KLASSEN et al., 2011). Die Elektroenzephalographie vereint viele Vorteile wie z.B. fehlende Strahlenbelastung und geringer Kosten- und Zeitaufwand. Jedoch ist eine hohe Patientencompliance erforderlich, da jegliche Augenbewegung oder Muskelzuckung Artefakte in der Aufzeichnung hervorruft (KLASSEN et al., 2011). Auch sind Verlangsamungen der kortikalen Grundaktivität im Elektroenzephalogramm letztendlich unspezifisch und können auch im Rahmen transienter metabolischer Störungen auftreten (BESSER, 2011).

All diese Biomarker erlangten aufgrund ihrer Nachteile vorwiegend wissenschaftliche Bedeutung und konnten den Eingang in die breite klinische Routinediagnostik nicht finden. Die transkranielle Sonographie (TCS) bietet hingegen etliche Vorteile. Schon 1982 konnten mittels TCS nicht-invasiv intrakranielle arterielle Gefäße dargestellt und deren Flussgeschwindigkeit gemessen werden (AASLID et al., 1982). Mittlerweile ist die TCS in einem breiten Spektrum der zerebralen Diagnostik anwendbar. Laut eines Reviews von Behnke und Becker sind mittels TCS nicht nur Hirntumore und Blutungen detektierbar. Auch Mittellinienverlagerungen, veränderte Echomorphologie bei extrapyramidal-motorischen Erkrankungen und eben auch Änderungen der Weite des ventrikulären Systems, v.a. auch des dritten Ventrikels, sind gut darzustellen (BEHNKE, BECKER, 2002).

Es handelt sich um eine schnell und einfach anwendbare Untersuchungsmethode, die keinerlei Strahlenbelastung für den Patienten mit sich bringt. Außerdem ist sie nicht invasiv,

kostengünstig und jederzeit wiederholbar (BERG et al., 2006). Das erhaltene Bild lässt sich direkt beurteilen. Sofern die optimalen Voraussetzungen für die TCS geschaffen wurden, kann eine höhere Bildauflösung intrakranieller Strukturen erreicht werden als bei MRT-Aufnahmen unter klinischen Bedingungen (WALTER et al., 2008). Neben der vielfältigen Anzahl an Vorteilen, die die TCS mit sich bringt, müssen jedoch auch etwaige Nachteile erwähnt werden. Ein Kritikpunkt der TCS ist die Voraussetzung eines suffizienten transtemporalen Knochenfensters, ohne das eine Untersuchung nicht möglich ist. Bei ca. 90% der Patienten ist diese Voraussetzung üblicherweise gegeben; lediglich bei ca. 10% findet sich ein insuffizientes Knochenfenster (BERG et al., 2006). Die Darstellbarkeit des dritten Ventrikels ist jedoch basierend auf unserer Untersuchung in einem deutlich höheren Prozentsatz möglich. In vorliegender Studie wurden 49 Probanden untersucht, wobei lediglich bei einem Probanden (2%) die Darstellung des dritten Ventrikels sonographisch nicht gelang. Das bedeutet, dass sich der dritte Ventrikel als zentrale Struktur zweier hyperechogener paralleler Linien im Zentrum des Bildes in der Ventrikelebene sogar dann darstellen lässt, wenn das transtemporale Knochenfenster für die Darstellung weiterer intrakranieller Strukturen wie z.B. dem Circulus Willisii oder dem mesencephalen Hirnstamm nicht suffizient geeignet ist. Diese sind jedoch für die Erhebung der sonographisch bestimmten Ventrikelweite, die unserer Studie zugrunde lag, nicht erforderlich. Diese als sehr gut zu bezeichnende Häufigkeit der Darstellbarkeit der sonographischen Zielstruktur in 98% der Fälle ist ein wichtiges Ergebnis unserer Untersuchung in der Beurteilung der sonographisch bestimmten Ventrikelweite als potenzieller Biomarker für kognitive Defizite bei Patienten mit Morbus Parkinson, da sie zeigt, dass die Zielstruktur unter klinischen Bedingungen nahezu immer erfassbar ist. Als weiterer Kritikpunkt der TCS im Allgemeinen findet sich in der Literatur die Abhängigkeit der Ergebnisse von den Fähigkeiten der Untersucher. Skoloudik et al. merkten an, dass bei der Vermessung der Substantia nigra nur mit erfahrenen Untersuchern reproduzierbare Ergebnisse mit statistisch signifikanten Korrelationen gewährleistet seien (SKOLOUDIK et al., 2007). Wie in den meisten bildgebenden diagnostischen Methoden ist eine Einarbeitung und Erfahrung mit dem angewandten Test erforderlich, um die Qualität der erzielten Ergebnisse zu gewährleisten. Im Hinblick darauf konnte nicht nur die gute Korrelation der sonographisch bestimmten Ventrikelweite mit anderen bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie und Kernspintomographie gezeigt werden (SEIDEL et al., 1995; BERG et al., 2000; KALLMANN et al., 2004). In weiteren Studien wurde ferner u.a. bei der Vermessung der Ventrikel eine gute Intraobserver- und Interobserver-Vergleichbarkeit nachgewiesen (SEIDEL et al., 1995; BEHNKE et al.,



2007), die zeigt, dass bei wiederholter Untersuchung durch denselben oder einen anderen Untersucher reproduzierbare und damit valide Befunde erhoben werden. Es ist somit davon auszugehen, dass die Abhängigkeit der Ergebnisse vom jeweiligen Untersucher, sofern es sich um erfahrene Untersucher handelt, vernachlässigbar ist.

Ob eine pathologische Weite des dritten Ventrikels mit einer Parkinson-Demenz assoziiert ist, d.h. ob bei Patienten mit pathologischen Ventrikelweiten ein erhöhtes Risiko für das Vorliegen einer PDD besteht, ist die entscheidende und zentrale Frage dieser Studie.

Dass die sonographisch gemessene Ventrikelweite eine signifikante Korrelation mit kognitiven Leistungen bei ansonsten Gesunden aufweist, konnte bereits gezeigt werden (WOLLENWEBER et al., 2011). Eine andere Studie, die als Messmethode die transkranielle Sonographie nutzte, zeigte den Zusammenhang zwischen erweitertem Ventrikelsystem und kognitiver Einschränkung bei Patienten mit Multipler Sklerose (BERG et al., 2000). Auch bei M. Parkinson ist ein solcher Zusammenhang in kernspintomographischen Studien beschrieben worden, allerdings bislang noch nicht unter Verwendung von TCS. Apostolova et al. konnten mittels MRT zeigen, dass PDD-Patienten im Vergleich zu PDND-Patienten signifikant verbreiterte Seitenventrikel aufweisen, und stützten darauf ihre These, dass kognitive Einschränkungen bei PD u.a. mit einer Aufweitung des Ventrikelsystems assoziiert sind (APOSTOLOVA et al., 2010). Dalaker et al. verglichen ebenfalls mittels MRT die Ventrikelsysteme von PD-Patienten mit Mild Cognitive Impairment (MCI) und PD-Patienten ohne MCI und zeigten, dass sich sowohl das Volumen des dritten Ventrikels als auch das des Cornu inferius des linken Seitenventrikels signifikant ausgedehnter bei MCI-Patienten darstellte als bei PD-Patienten ohne MCI. Unterschiede des Volumens des vierten Ventrikels lagen ebenfalls vor, wenn auch nur trendsignifikant. Aufgrund einer Korrelation zwischen dem Volumen des vierten Ventrikels und der Gedächtnisleistung bei Patienten mit PD-MCI, lässt diese Studie einen Zusammenhang zwischen kognitiver Leistung bei PD-Patienten und einem ausgedehnteren vierten Ventrikeln vermuten (DALAKER et al., 2011). Auch Alegret et al. konnten den Zusammenhang zwischen Aufweitung der Ventrikel und Einschränkung der Kognition bei PD belegen (ALEGRET et al., 2001). Camicioli et al. zeigten, dass die mittels MRT gemessene Aufweitung des gesamten Ventrikelsystems signifikant assoziiert ist mit einer Demenz bei M. Parkinson (CAMICIOLI et al., 2011).

Lässt sich diese Assoziation durch die vorliegende Studie auch mittels TCS gemessener Weite lediglich des dritten Ventrikels zeigen, könnte die sonographisch gemessene Ventrikelweite als äußerst problemlos zu bestimmender Biomarker für PDD in Betracht gezogen werden. Der

Evaluation zugrunde gelegt wurden die publizierten altersentsprechenden Normwerte nach G. Seidel, die, wie schon in Kapitel 3.2.6 besprochen, für Probanden jünger als 60 Jahre 6,7 mm ( $4,8 \pm 1,9$ ) und für ältere Probanden ( $\geq 60$  Jahre) 9,7 mm ( $7,6 \pm 2,1$ ) betragen (SEIDEL et al., 1995). Diese Frage konnte jedoch anhand dieser Normwerte nicht beantwortet werden, da lediglich ein Studienteilnehmer basierend auf den von Seidel et al. definierten Werten eine grenzwertig pathologische Weite des dritten Ventrikels aufwies und mit einem erreichten Gesamtpunktwert von nur 18 Punkten im *MoCA* zwar die Diagnose einer Demenz nahelegt (Werte  $< 26$  Punkte gelten als pathologisch), mit einem Gesamtpunktwert im *MMST* von 27 Punkten jedoch über dem Trennwert der Level I-Kriterien der MDS liegt (Werte  $< 26$  Punkte nötig für PDD-Diagnose) und damit nicht als Parkinson-Demenz-Patient eingestuft werden kann. Anhand der Werte nach Seidel lässt sich demnach keine Assoziation zwischen sonographisch bestimmter pathologischer Weite des dritten Ventrikels und PDD bestätigen.

Anhand des Gruppenvergleiches zwischen PD-Patienten ohne Demenz und PDD-Patienten in unserem Patientenkollektiv im Hinblick auf die Ventrikelweiten ergab sich jedoch ganz klar ein statistischer Trend. Obwohl aufgrund der zu geringen Probandenanzahl keine statistische Signifikanz erreicht werden konnte, zeigte der Median von 7,6 mm in der Gruppe der PDD-Patienten und der Median von 6,2 mm in der Gruppe der PDND-Patienten deutlich, dass demente Parkinsonpatienten in der Tat weitere Ventrikel haben. Damit würden die Studienergebnisse mit dem Konsens der bestehenden Literatur zur MRT-Bildgebung übereinstimmen.

Da sich die Werte nach Seidel in vorliegendem Probandenkollektiv im Hinblick auf die Nutzung der Ventrikelweite als Biomarker als nicht sinnvoll verwendbar herausstellten, wurde mittels *ROC-Kurven* nach in diesem Kollektiv sinnvoll verwendbaren, altersangepassten und statistisch signifikanten neuen Trennwerten (Altersgruppe  $> 70$  Jahre und  $\leq 70$  Jahre) gesucht. In der Altersgruppe  $> 70$  Jahre überzeugt der neu bestimmte Trennwert (7,65 mm) v.a. durch seine hohe Sensitivität (80%). Demnach ließe sich in Zukunft unter Anwendung des neuen Biomarkers bei acht von zehn Demenzerkrankten die Diagnose schnell, kostengünstig und nicht-invasiv stellen um die bisher vorhandenen Therapiemöglichkeiten in Anspruch nehmen zu können. In der Altersgruppe  $\leq 70$  Jahre weist der neu bestimmte Trennwert (6,6 mm) mit 67% nur eine mäßig gute Sensitivität auf. Die Spezifität von 74% hingegen könnte den großen Nutzen bieten, schnell und auch recht effektiv die Diagnose PDD auszuschließen.

Bei Betrachtung der *Kreuztabelle* der neuen Trennwerte für die Gesamtkohorte (*Tabelle 14*) fällt auf, dass bei 13 Probanden zwar ein nach den neuen Trennwerten pathologisch

aufgeweiteter dritter Ventrikel vorlag, sie jedoch in der neuropsychologischen Testung so gut abschnitten, dass sie nach Level I-Kriterien der MDS nicht als dement einzustufen waren. Die interessante Frage, die zum momentanen Zeitpunkt leider noch nicht beantwortet werden kann, ist, wie diese Probanden zum Zeitpunkt der geplanten Folgeuntersuchungen neuropsychologisch abschneiden werden. Sind sie auch dann noch kognitiv gut aufgestellt, wurden sie durch den Biomarker *sonographische Ventrikelweite* fälschlicherweise als dement benannt und die Frage käme auf, ob ein Biomarker, der fälschlicherweise 13 von insgesamt 40 Personen als dement deklariert, wirklich für die breite klinische Basisdiagnostik geeignet ist. In diesem Fall müsste anhand einer größeren Kohorte überprüft werden, ob eventuell die geringe Probandenanzahl störenden Einfluss hat. Es könnte jedoch auch der Fall eintreten, dass diese 13 Probanden momentan zwar kognitiv noch unauffällig sind, aufgrund der pathologischen Ventrikelweite in den Folgeuntersuchungen dann aber durch kognitive Einschränkungen auffällig werden, weil sie eben doch eine PDD entwickelt haben. Die pathologische Ventrikelweite, die zum jetzigen Zeitpunkt schon sichtbar ist, wäre damit ein prognostischer Marker für PDD und würde eine Therapie noch vor Demenzausbruch möglich machen. Damit käme dem Marker *sonographische Ventrikelweite* nicht nur der Stellenwert des Biomarkers, der den aktuellen Zustand benennt, sondern auch der des Prognosemarkers zu, dem hinsichtlich der frühzeitigen Therapie im klinischen Alltag doch die weitaus größere Bedeutung zugemessen werden muss.

Diese Gedanken sind zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch Zukunftsaussichten; die weiteren Ergebnisse der Longitudinalstudie müssen abgewartet und evaluiert werden. Dennoch bilden die Ergebnisse vorliegender Studie die Grundlage von Folgeuntersuchungen.

Um die Evaluation des Biomarkers *sonographische Ventrikelweite* zu komplettieren, muss die Frage gestellt werden, welche Faktoren zusätzlich zur Kognition die Weite des dritten Ventrikels beeinflussen. Ist die Weite noch von unzählig vielen weiteren Komponenten abhängig, wäre fraglich, inwieweit die Korrelation zwischen Ventrikelweite und Kognition wirklich aussagekräftig ist.

Unsere Daten zeigten erwartungsgemäß, dass das Alter der Haupteinflussfaktor auf die Weite des dritten Ventrikels ist. Je älter ein Patient, desto geringer ist seine Gehirnmasse aufgrund der altersbedingten globalen Atrophie. Konsekutiv werden die inneren und äußeren Liquorräume weiter und die gemessene Ventrikelweite nimmt mit zunehmendem Alter zu. Unsere Ergebnisse decken sich diesbezüglich mit denen vorliegender TCS-Studien in der Literatur, die dies ebenfalls haben zeigen können (SEIDEL et al., 1995; WOLLENWEBER

et al., 2011). Da das Alter bei Krankheitsbeginn das Alter zum Zeitpunkt der Studie im manifest an Morbus Parkinson erkrankten Stadium unmittelbar bedingt, war diese Variable ebenfalls positiv und signifikant mit der Ventrikelweite korreliert.

Von weiteren Faktoren scheint die sonographisch bestimmte Ventrikelweite nicht beeinflusst zu werden. Obgleich pathologische Studien ein größeres Hirnvolumen bei Männern im Vergleich zu Frauen zeigten (DOUBLE et al., 1996), fanden wir im Hinblick auf die Ventrikelweite keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Auch Bildungsjahre beeinflussten die Ventrikelweite nicht. Aufgrund fehlender Korrelation zwischen Ventrikelweite und Krankheitsdauer, Symptombdauer, Hoehn und Yahr-Stadium sowie Punktzahlen der *MDS-UPDRS-II* bis *-IV* scheinen Krankheitsschwere und -dauer keinen signifikanten Einfluss auf die Ventrikelweite zu haben. Dies lässt sich eventuell damit erklären, dass eine Aufweitung des Ventrikelsystems bedingt ist durch eine globale Atrophie des Gehirns. Eine längere Krankheitsdauer sowie fortgeschrittene vorwiegend motorische Einschränkung (gekennzeichnet durch ein höheres Hoehn und Yahr-Stadium und höhere Scores in der *MDS-UPDRS*) gehen mit einer selektiven aufsteigenden Neuronendegeneration einher, die nicht zwingend zu einer sich linear entwickelnden globalen Hirnatrophie führen muss. Abschließend kann nun festgestellt werden, dass die Ventrikelweite durch die folgenden drei Faktoren beeinflusst wird: dem Alter des Probanden, dem Alter bei Krankheitsbeginn und der kognitiven Leistung. Sofern man die beiden anderen Einflussgrößen mit einbezieht (z.B. durch altersgeteilte Trennwerte), kann die Ventrikelweite ohne störende weitere Variablen als Biomarker für kognitive Leistung in Betracht gezogen werden.

Wenn nun durch eine Aufweitung des dritten Ventrikels mittels des sonographischen Biomarkers eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit bei PD-Patienten detektiert werden kann, stellt sich die Frage, ob sich hier bestimmte kognitive Domänen als besonders betroffen darstellen oder die Weite des dritten Ventrikels mit Leistungen aller kognitiver Domänen korreliert.

Dass die Gesamtpunktzahl des *MoCA* und die des *MMST* als globale Scores signifikant negativ mit der Weite des dritten Ventrikels korrelierten, zeigt nur, dass eine Aufweitung des dritten Ventrikels mit einer kognitiven Leistungseinschränkung assoziiert ist. Aufschluss darüber, um welche kognitiven Domänen es sich genau handelt, können diese Ergebnisse nicht liefern, da beide Tests mittels etlicher Untertests nicht spezielle kognitive Domänen testen, sondern allgemein die kognitive Leistungsfähigkeit darstellen.

Hier müssen die Untertests sowohl der *WAIS-IV* als auch der *CERADplus*-Batterie beleuchtet werden. Hierbei fällt auf, dass nahezu alle Untertests des *CERADplus*, wie auch zwei von drei Untertests der *WAIS-IV* signifikant negativ mit der Weite des dritten Ventrikels korrelieren. Ausnahmen bilden lediglich die *Buchstaben-Zahlen-Folgen* der *WAIS-IV* und die Untertests *Wortliste Gedächtnis* und *Wortliste Wiedererkennen* des *CERADplus*. Anhand dieser Ergebnisse lässt sich zunächst vermuten, dass bei Detektion einer Aufweitung des dritten Ventrikels mittels TCS ein kognitiver Leistungsabfall mit Einschränkung von Exekutivleistungen, Sprache, visuokonstruktiver Fähigkeiten, Verarbeitungsgeschwindigkeit und verbaler Merkfähigkeit vorliegt. Ob Leistungen, die die reine Gedächtnisfunktion, das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeit widerspiegeln, eingeschränkt sind, kann aufgrund fehlender oder inkonsistenter Korrelation der Untertests mit der sonographisch gemessenen Weite des dritten Ventrikels zunächst nicht gesagt werden. Dennoch ist dies nicht auszuschließen, da eine Vielzahl der verwendeten Tests eine deutliche Abhängigkeit von z.B. Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit, aber auch von der psychomotorischen Geschwindigkeit haben (z.B. *Trail Making Tests*), obgleich sie vorwiegend den Exekutivfunktionen zugerechnet werden. Ebenso trifft dies für die Gedächtnisfunktionen zu, die z.B. auch im freien Reproduzieren visuokonstruktiver Leistungen erforderlich sind und dieses beeinflussen. Vermeintlich eher betroffene kognitive Domänen anhand unserer Ergebnisse zu fixieren, kann zudem deshalb irreführend sein, weil die o.g. Exekutivfunktionen als besonders typisch für kognitive Defizite beim Morbus Parkinson gesehen werden und damit möglicherweise einfach häufiger vorkommen. Bei geringer Probandenzahl können so statistische Verzerrungen entstehen. Zusammenfassend darf also vermutet werden, dass es sich weniger um bestimmte kognitive Domänen handelt, die eine deutliche Abhängigkeit von einer globalen Atrophie zeigen, als doch eher um die globale kognitive Leistung und eine Vielzahl von Domänen. Eine weitere Spezifizierung hinge von der Untersuchung größerer Probandenkollektive ab.

Unabhängig von unserer Studie konnte mittels voxelbasierter Morphometrie durch Camicioli et al. gezeigt werden, dass schwache Leistungen innerhalb exekutiver Funktionen (z.B. *Trail Making Test B*) assoziiert sind mit einer Atrophie der bilateralen Nuclei caudati und ebenso mit einer Atrophie der grauen Substanz, sowohl in den Gyri temporales mediales als auch im Precuneus und Cerebellum (CAMICIOLI et al., 2009). Die neuroanatomischen Korrelate von semantischen Defiziten, die in vorliegender Studie durch den *CERADplus*-Untertest *Verbale Flüssigkeit, Tiere* getestet wurden, wurden ebenfalls mittels voxelbasierter Morphometrie gesucht und in der grauen Substanz der Gyri frontales medius und inferior, diverser Areale

des Temporallappens (Broca-Areal 20, 21, 22 und 38) und des Kleinhirns gefunden (PEREIRA et al., 2009a). Obwohl Pereira et al. keine neuroanatomischen Korrelate für phonematische Flüssigkeit finden konnten (PEREIRA et al., 2009a), vermuten Ibarretxe-Bilbao et al. in ihrem Review, dass Defizite der phonematischen Flüssigkeit zumindest zweitrangig durch Läsionen des gesamten frontalen Lappens bedingt zu sein scheinen (IBARRETXE-BILBAO et al., 2011). Leistungen visuoperzeptueller Fähigkeiten, also visuelle Wahrnehmung, wie sie mittels *Boston Naming Test* untersucht werden kann, korrelierten in einer Studie von Pereira et al. signifikant mit der Dichte grauer Substanz in den Gyri occipitotemporalis lateralis, occipitalis medius und parahippocampalis (PEREIRA et al., 2009b). Visuell-räumliche Fähigkeiten, z.B. mittels visuokonstruktiver Praxis im *CERADplus* zu testen, lassen sich mit der Dichte grauer Substanz in den superioren parietalen Lappen und im Gyrus occipitalis superior assoziieren (PEREIRA et al., 2009b). All die genannten kognitiven Domänen weisen als neuroanatomisches Korrelat demnach nicht ein regional begrenztes Gebiet auf. Vielmehr scheint die Leistung innerhalb dieser Domänen mit der Dichte grauer Substanz weit verbreiteter Bereiche des Gehirns zu korrelieren. Eine Leistungsabnahme innerhalb dieser Domänen scheint also durch eine globale Dichteabnahme grauer Substanz bedingt zu sein. Diese globale Atrophie korreliert wiederum mit einer Aufweitung des dritten Ventrikels. Dass die kognitiven Domänen, die mittels *Zahlen-Symbol-Test* (Verarbeitungsgeschwindigkeit), *Gemeinsamkeiten finden* (Sprachverständnis), *Trail Making Test A* (u.a. psychomotorische Schnelligkeit) und *Wortliste Abrufen* (verzögerte verbale Merkfähigkeit) getestet wurden, ebenfalls weitschweifende, nicht lokal begrenzte neuroanatomische Korrelate aufweisen, kann aufgrund fehlender Literaturnachweise nur vermutet werden. Die aufgestellte Hypothese legt diese Vermutung jedoch nahe, da wir auch bei diesen Tests Korrelationen mit der Ventrikelweite nachweisen konnten, und daher auch diese kognitiven Domänen möglicherweise eher mit einer globalen als mit einer lokalen Atrophie assoziiert zu sein scheinen.

Der *WAIS-IV*-Untertest *Buchstaben-Zahlen-Folgen* prüft die Aufmerksamkeit und mit dem Arbeitsgedächtnis auch exekutive Funktionen. Da *CERAD*-Untertests, die die gleichen Leistungen überprüfen (z.B. *Trail Making Tests*), eine signifikante Korrelation zur Ventrikelweite aufweisen konnten, vermutet man dies auch bei diesem *WAIS-IV*-Untertest. Dies konnte mittels Datenanalyse jedoch nicht gezeigt werden. Eventuell müssen die einzelnen Exekutivfunktionen gesondert voneinander betrachtet werden. Wie schon beschrieben, scheinen die Leistungen innerhalb der Exekutivfunktionen, die mittels *Trail Making Test B* getestet wurden, also zielgerichtetes Initiieren und Koordinierung von

Handlungen und deren motorischer Umsetzung, mit der Dichte grauer Substanz weiträumiger Areale im Gehirn zu korrelieren. Eine Aufweitung des Ventrikels als Resultat dieser weiträumigen Atrophie ist demnach mit einer Einschränkung dieser Leistungen assoziiert. Der Test *Buchstaben-Zahlen-Folgen* testet jedoch andere exekutive Funktionen wie das Arbeitsgedächtnis, aber auch die Aufmerksamkeit. Ein Abfall dieser Leistungen scheint nicht mit weiträumiger Atrophie assoziiert zu sein, weil dieser Test keine Korrelation mit der Weite des dritten Ventrikels aufwies. Als Erklärungsansatz kann eine Studie von Riekkinen et al. hinzugezogen werden, die gezeigt hat, dass Defekte des Arbeitsgedächtnisses und Einschränkungen innerhalb der Fähigkeit des zielgenauen Wechsels der gerichteten Aufmerksamkeit abhängig zu sein scheinen von der Dysfunktion des frontostriatalen Systems und damit mit der Schwere des motorischen Defektes korrelieren (RIEKKINEN et al., 1998). Riekkinen et al. haben diesen Zusammenhang zwar speziell für das räumliche Arbeitsgedächtnis gezeigt, da jedoch die Bedeutung des frontostriatalen Systems für Exekutivfunktionen wie z.B. das Arbeitsgedächtnis belegt ist, kann gezeigter Zusammenhang eventuell auch für das verbale Arbeitsgedächtnis angenommen werden. Mittels einer weiteren Studie kann der Zusammenhang zwischen präfrontaler lokaler Atrophie und einer verlängerten Reaktionszeit in einem die Vigilanz messenden Testes gezeigt werden (BRÜCK et al., 2004). Mit einer Vigilanzmessung wird die Daueraufmerksamkeit geprüft. Daher scheint zumindest dieser Teil der Aufmerksamkeit – die andauernde Aufmerksamkeit – ihr neuroanatomisches Korrelat präfrontal lokalisiert zu finden. Würden diese beiden Fähigkeiten (Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit) nun also mit einer frontostriatalen Dysfunktion bzw. begrenzter präfrontaler Atrophie zusammenhängen, wäre damit ein Defizit innerhalb dieser Funktionen mit einer lokalen Veränderung und nicht mit einer globalen Atrophie assoziiert. Eine lokale Veränderung ließe den dritten Ventrikel unbeeinflusst und die fehlende Korrelation zwischen Testergebnis und Ventrikelweite wäre erklärbar.

Die fehlende Korrelation zwischen der Ventrikelweite und dem Test *Wortliste Gedächtnis* aus der *CERADplus*-Batterie, der die unmittelbare Merkfähigkeit und somit die reine Gedächtnisfunktion testet, lässt nicht so viel Raum für Interpretationen und Spekulationen wie der Test *Buchstaben-Zahlen-Folgen*. Hier lässt sich mit Hilfe publizierter Literatur recht deutlich die Assoziation zwischen einer Beeinträchtigung der reinen Gedächtnisfunktion und lokaler Atrophie im Hippocampus zeigen (RIEKKINEN et al., 1998; BRÜCK et al., 2004). Ebenso in der Literatur belegt ist, dass die Rekognition, die in vorliegender Studie mit dem *CERADplus*-Untertest *Wortliste Wiedererkennen* überprüft wurde, assoziiert ist mit dem linksseitigen hippocampalen Volumen (CAMICIOLI et al., 2003). Eine Atrophie, die

lediglich auf das Areal des Hippocampus beschränkt ist, scheint keinen Einfluss auf die Weite des dritten Ventrikels zu haben, was eine Erklärung für die fehlenden Korrelationen unserer Testergebnisse mit der Ventrikelweite sein könnte.

Die neuropathologische Grundlage der PDD ist nicht vollständig verstanden und möglicherweise nicht monokausal. Während manche Studien zeigen konnten, dass kognitive Beeinträchtigungen bei PD mit kortikalen Lewy-Körpern korrelieren und PDD damit unabhängig von einer Alzheimer-typischen Pathologie auftritt (MATTILA et al., 2000), belegen andere Studien, dass erst die Kombination beider Pathologien als neuropathologisches Korrelat einer PDD angesehen werden kann (COMPTA et al., 2011). Weitere Studien vermuten lediglich eine Koexistenz von Alzheimer-typischen Pathologien, während der kumulative Effekt der fortgeschrittenen Parkinsonerkrankung für die kognitive Einschränkung verantwortlich gemacht wird (BRAAK et al., 2005). In Zellmodellen konnte belegt werden, dass die Anwesenheit von abgelagertem Alpha-Synuklein sowohl die intrazelluläre Aggregation von Tau (WAXMAN, GILSON, 2011) als auch die Sekretion und Toxizität von Beta-Amyloid (KAZMIERCZAK et al., 2008) fördert. Daher liegt ein komorbides Bestehen beider Pathologien nahe. Laut zwei Reviews von Halliday et al. und Biundo et al. sind insbesondere bei einem frühen Demenzbeginn zusätzliche Neuropathologien involviert (HALLIDAY et al., 2011; BIUNDO et al., 2016). Bildet sich die Demenz hingegen erst spät im Krankheitsverlauf aus, hat die langwierige Akkumulation der Lewy-Körper genügend Zeit, sich kortikal und limbisch auszubreiten und korreliert dann mit der Schwere der Demenz (HALLIDAY et al., 2011). Neben Alzheimer-typischen Pathologien lassen sich bei PDD-Patienten auch diffuse zerebrovaskuläre Veränderungen finden (AARSLAND et al., 2005, HALLIDAY et al., 2011).

In einem unselektierten Kollektiv von PDD-Patienten lässt sich also möglicherweise nicht die eine zugrundeliegende Neuropathologie ausmachen, die sich an einem definierten Areal nachweisen lässt. Vielmehr könnte es sich entweder um ein Zusammenspiel mehrerer neuropathologischer Veränderungen innerhalb ausgedehnter Gebiete im Gehirn handeln oder es liegen unterschiedliche pathologische Veränderungen vor, die klinisch in ein dyskognitives Syndrom münden. Diese können letztlich zu einer globalen Atrophie führen, was zu einer Aufweitung des Ventrikelsystems, u.a. auch des dritten Ventrikels, führt. Betrachtet man nun die Ergebnisse vorliegender Studie vor dem Hintergrund dieser bislang in der Literatur veröffentlichten neuropathologischen Grundlagen, zeigt sich, dass mit der Bestimmung der Weite des dritten Ventrikels ein Verfahren gefunden wurde, das als unspezifisches Maß eben diese globale Atrophie abbildet. Dieses Maß bildet nicht nur eine lokalisierte Atrophie ab und



wird somit gemischten neuropathologischen Grundlagen gerecht. Diese Unspezifität, die die Weite des dritten Ventrikels mit sich bringt, kann daher gerade in der Evaluation kognitiver Defizite bei Morbus Parkinson als ein entscheidender Vorteil angesehen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass mittels der sonographisch gemessenen Weite des dritten Ventrikels ein potenzieller Biomarker zur Verfügung steht, der in der Lage ist Hinweise zu geben, welche Patienten wahrscheinlich unter einer Parkinsondemenz leiden. Mithilfe dieses Biomarkers lassen sich Einschränkungen in den meisten kognitiven Domänen zeigen. Die Hypothese vorliegender Studie, dass die sonographisch gemessene Weite des dritten Ventrikels als Biomarker für kognitive Defizite bis hin zur Parkinsondemenz eine Rolle spielen könnte, wurde demnach bekräftigt.

Ziel dieser Longitudinalstudie, deren Basisuntersuchung die Grundlage vorliegender Arbeit bildet, ist nicht nur die Entwicklung eines Biomarkers für Parkinsondemenz. Anhand der Folgeuntersuchungen soll geprüft werden, ob sich die sonographisch ermittelte Weite des dritten Ventrikels auch als Risikoparameter für das Entstehen einer Parkinsondemenz eignet. Mittels TCS könnte somit die Grundlage geschaffen sein für ein breit angelegtes Screening von Parkinsonpatienten, die sich noch in einer Frühphase der Erkrankung befinden und kognitiv noch nicht eingeschränkt sind, das nicht-invasiv, kostengünstig und zeitsparend, aber v.a. mit keinerlei Nebenwirkung für die Patienten verbunden ist. Durch solch ein Screening wäre die Identifikation eines Hochrisiko-Kollektivs für die Entwicklung einer Demenz möglich mit zwei hauptsächlichen Zielen. Zum einen könnte die Zuführung zu bestehenden Therapien direkt mit Ausbruch der Demenz begonnen bzw. nicht-medikamentöse Strategien bereits zuvor befürwortet werden. Es müsste mit der Verabreichung progressionshemmender Medikamente nicht gewartet werden, bis die Demenz mittels Ventrikelaufweitung sichtbar wird und damit schon etliche Neuronen unwiederbringlich verloren sind. Zum anderen, und das wird in Zukunft der hoffentlich weitaus bedeutendere Aspekt sein, wäre es möglich Hochrisikopatienten noch vor Ausbruch der Demenz mit neuroprotektiven Therapien prophylaktisch zu behandeln. Neben der rechtzeitigen Identifikation dieser Hochrisikopatienten, die hoffentlich und vermutlich mithilfe dieser Longitudinalstudie in Zukunft möglich sein wird, muss das bessere Verstehen der Pathomechanismen, die zur Entstehung einer Parkinsondemenz führen, ein weiteres großes Ziel der Forschung sein. Denn erst anhand dieses Wissens wird es möglich sein, adäquate prophylaktische Interventionen sowohl pharmakologischer als auch nicht-pharmakologischer Natur anbieten zu können.



## 6. Literaturverzeichnis

1. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2003a;60:387-92.
2. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H. Risk of dementia in Parkinson's disease. A community-based, prospective study. *Neurology*. 2001b;56:730-6.
3. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001c;16:528-36.
4. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009;8:613-18.
5. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: Frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007b;78:36-42.
6. Aarsland D, Cummings JL, Larsen JP. Neuropsychiatric differences between Parkinson's disease with dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001a;16:184-91.
7. Aarsland D, Kvaløy JT, Andersen K, et al. The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *J Neurol*. 2007a;254:38-45.
8. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:492-6.
9. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003b;74:1215-20.
10. Aarsland D, Muniz G, Matthews F. Nonlinear decline of mini-mental state examination in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:334-7.
11. Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: A prospective, community-based study. *Ann Neurol*. 2005;58:773-6.
12. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1982;57:769-74.
13. Alegret M, Junqué C, Pueyo R, et al. MRI atrophy parameters related to cognitive and motor impairment in Parkinson's disease. *Neurologia*. 2001;16:63-9.
14. Alves G, Brønnick K, Aarsland D, et al. CSF amyloid- $\beta$  and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's disease: The Norwegian ParkWest study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1080-6.
15. Alves G, Lange J, Blennow K, et al. CSF A $\beta$ 42 predicts early-onset dementia in Parkinson disease. *Neurology*. 2014;82:1784-90.
16. Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtype and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006;21:1123-30.
17. Antonini A, De Notaris R, Benti R, De Gaspari D, Pezzoli G. Perfusion ECD/SPECT in the characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2001;22:45-6.

18. Apostolova LG, Beyer M, Green AE, et al. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. *Mov Disord.* 2010;25:687-95.
19. Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, et al. Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: A 3 year longitudinal study. *Brain.* 2012;135:161-9.
20. Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, et al. Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology.* 2002;59:1714-20.
21. Ballard C, Holmes C, McKeith I, et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: A prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1039-45.
22. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:1641-9.
23. Barth S, Schönknecht P, Pantel J, Schröder J. Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie. *Fortschritte der Neurol Psychiatr.* 2005;73:1-9.
24. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
25. Behnke S, Becker G. Sonographic imaging of the brain parenchyma. *Eur J Ultrasound.* 2002;16:73-80.
26. Behnke S, Double KL, Duma S, et al. Substantia nigra echomorphology in the healthy very old: Correlation with motor slowing. *Neuroimage.* 2007;34:1054-9.
27. Berg D. Hyperechogenicity of the substantia nigra: pitfalls in assessment and specificity for Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2011;118:453-61.
28. Berg D, Becker G. Perspectives of B-mode transcranial ultrasound. *Neuroimage.* 2002;15:463-73.
29. Berg D, Behnke S, Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: Updated recommendations. *Ultraschall der Medizin.* 2006;27:12-9.
30. Berg D, Mäurer M, Warmuth-Metz M, Rieckmann P, Becker G. The correlation between ventricular diameter measured by transcranial sonography and clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2000;57:1289-92.
31. Besser R, Ebner A (Hrsg.), Deuschl G (Hrsg.). Diffuse Störungen. *Referenz-Reihe Neurologie: Methoden: EEG.* 2. Auflage. Thieme Verlag. 2011;10:89-106.
32. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:254-9.
33. Biundo R, Weis L, Antonini A. Cognitive decline in Parkinson's disease: the complex picture. *npj Park Dis.* 2016;2:1-7.
34. Braak H, Del Tredici K. Pathophysiology des sporadischen Morbus Parkinson. *Fortschritte der Neurol Psychiatr.* 2010;78(SUPPL. 1):2-4.
35. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol.* 2002;249(SUPPL.3):III/1-5.

36. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211.
37. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*. 2004;318:121-34.
38. Braak H, Rüb U, Jansen Steur ENH, Del Tredici K, De Vos RAI. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64:1404-10.
39. Braak H, Sandmann-Keil D, Gai W, Braak E. Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: A novel pathological feature revealed by  $\alpha$ -synuclein immunocytochemistry. *Neurosci Lett*. 1999;265:67-9.
40. Brück A, Kurki T, Kaasinen V, Vahlberg T, Rinne JO. Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1467-9.
41. Bugalho P, Viana-Baptista M. Predictors of cognitive decline in the early stages of Parkinson's disease: A brief cognitive assessment longitudinal study. *Parkinsons Dis*. 2013; 2013: 912037.
42. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging. *Mov Disord*. 2005;20:1571-6.
43. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: A comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain*. 2004;127:791-800.
44. Camicioli R, Gee M, Bouchard TP, et al. Voxel-based morphometry reveals extranigral atrophy patterns associated with dopamine refractory cognitive and motor impairment in parkinsonism. *Park Relat Disord*. 2009;15:187-95.
45. Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. *Mov Disord*. 2003;18:784-90.
46. Camicioli R, Sabino J, Gee M, et al. Ventricular dilatation and brain atrophy in patients with Parkinson's disease with incipient dementia. *Mov Disord*. 2011;26:1443-50.
47. Chen-Plotkin AS, Hu WT, Siderowf A, et al. Plasma EGF levels predict cognitive decline in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2011;69:655-63.
48. Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: Which is more important? *Brain*. 2011;134:1493-1505.
49. Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV. Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in parkinson's disease. *Brain*. 1992;115:1701-25.
50. Cummings JL, Darkins A, Mendez M, Hill MA, Benson DF. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: comparison of speech and language alterations. *Neurology*. 1988;38:680-4.
51. Dalaker TO, Zivadinov R, Ramasamy DP, Beyer MK, Alves G, et al. Ventricular enlargement and mild cognitive impairment in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:297-301.
52. De Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5:525-35.

53. Del Tredici K, Braak H. Sporadic Parkinson's disease: Development and distribution of  $\alpha$ -synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2016;42:33-50.
54. Del Tredici K, Rüb U, De Vos RAI, Bohl JRE, Braak H. Where does PD pathology begin in the brain. *J neuropathy Exp Neurol*. 2002;61:413-26.
55. De Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology*. 1995;45:2143-6.
56. Double KL, Halliday GM, Kril JJ, et al. Topography of brain atrophy during normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1996;17:513-21.
57. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: Recommendations from the Movement Disorder Society Task Force. *Mov Disord*. 2007;22:2314-24.
58. Elizan TS, Sroka H, Maker H, Smith H, Yahr MD. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. Variables associated with its occurrence in 203 patients. *J Neural Transmission*. 1986;65:285-302.
59. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:1689-1707.
60. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000;123:733-45.
61. Fletcher P, Leake A, Marion MH. Patients with Parkinson's disease dementia stay in the hospital twice as long as those without dementia. *Mov Disord*. 2011;26:919.
62. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
63. Gehlen W, Delank HW. *Neurologie*. 12. Auflage. Thieme-Verlag. 2010.
64. Gerlach M, Reichmann H, Riederer P, et al. *Die Parkinson-Krankheit, Grundlagen, Klinik Therapie*. 3.Auflage. Springer-Verlag Wien GmbH. 2003
65. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*. 2007;22:41-7.
66. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, et al. State of the art review. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and recommendations. *Mov Disord*. 2003;18:738-50.
67. Hall H, Reyes S, Landeck N, et al. Hippocampal Lewy pathology and cholinergic dysfunction are associated with dementia in Parkinson's disease. *Brain*. 2014;137:2493-2508.
68. Halliday G, Lees A, Stern M. Milestones in Parkinson's disease: Clinical and pathologic features. *Mov Disord*. 2011;26:1015-21.
69. Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, Adler CH. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29:634-50.
70. Hautzinger M, Keller F, Kühner C, Beck AT (Begr.). *Beck Depressions-Inventar BDI II.Revision. Manual und Fragebogenblock*. Harcourt Test Services Frankfurt a.M. 2006.
71. Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:436-46.
72. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008;23:837-44.

73. Heyman A, Fillenbaum GG. Overview: Clinical sites, case material, and special studies. *Neurology*. 1997;49(SUPPL 3):S2-S6.
74. Hirono N, Etsuro Mori MD, Satoshi Tanimukai MD, et al. Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11:498-503.
75. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism : onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-42.
76. Huang C, Mattis P, Perrine K, Brown N, Dhawan V, Eidelberg D. Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2008;70(Pt 2):1470-7.
77. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1993;50:140-8.
78. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181-4.
79. Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Marti MJ, Tolosa E. Brain structural MRI correlates of cognitive dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011;310:70-4.
80. Ibarretxe-Bilbao N, Tolosa E, Junque C, Marti MJ. MRI and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(SUPPL. 2):S748-53.
81. Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Progression to dementia. *Mov Disord*. 2006a;21:1343-9.
82. Janvin CC, Larsen JP, Salmon DP, et al. Cognitive profiles of individual patients with Parkinson's disease and dementia: Comparison with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Mov Disord*. 2006b;21:337-42.
83. Johnson DK, Galvin JE. Longitudinal changes in cognition in Parkinson's disease with and without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31:98-108.
84. Kalbe E. Neuropsychologische Diagnostik bei Parkinson-Patienten. *Akt Neurol*. 2009;36:M179.
85. Kallmann BA, Sauer J, Schließer M, et al. Determination of ventricular diameters in multiple sclerosis patients with transcranial sonography (TCS): A two year follow-up study. *J Neurol*. 2004;251:30-4.
86. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston naming test*. Lea & Febiger. Philadelphia. 1983.
87. Kazmierczak A, Strosznajder JB, Adamczyk A.  $\alpha$ -Synuclein enhances secretion and toxicity of amyloid beta peptides in PC12 cells. *Neurochem Int*. 2008;53:263-9.
88. Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2010;9:1200-13.
89. Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: A clinico-pathological study. *Brain*. 2010;133:1755-62.
90. Kenny ER, Burton EJ, O'Brien JT. A volumetric magnetic resonance imaging study of entorhinal cortex volume in dementia with lewy bodies: A comparison with Alzheimer's disease and Parkinson's disease with and without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26:218-25.
91. Klassen BT, Heintz JG, Shill HA, et al. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. *Neurology*. 2011;77:118-24.

92. Klein JC, Eggers C, Kalbe E, et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology*. 2010;74:885-92.
93. Kühner C, Bürger C, Keller F, Hautzinger M. Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). Befunde aus deutschsprachigen Stichproben. *Nervenarzt*. 2007;78:651-6.
94. Levy G, Schupf N, Tang MX, et al. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002a;51:722-9.
95. Levy G, Tang MX, Louis ED, et al. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology*. 2002b;59:1708-13.
96. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Mov Disord*. 2012;27:349-56.
97. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, et al. MDS Task Force on Mild Cognitive Impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Mov Disord*. 2011;26:1814-24.
98. Ludin HP, Rothweiler J. *200 Jahre Parkinsonsyndrom 1817-2017*. Schwabe Verlag Basel. 2017.
99. Maidment I, Fox C, Boustani M. Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1, Art. No.: CD004747.
100. Maroteaux L, Campanelli JT, Scheller RH. Synuclein: A neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *J Neurosci*. 1988;8:2804-15.
101. Martinez-Martin P, Schapira AHV, Stocchi F, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord*. 2007;22:1623-9.
102. Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Dickson DW, Røyttä M. Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2000;100:285-90.
103. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65:1863-72.
104. Menza M, Dobkin RD, Marin H, et al. The role of inflammatory cytokines in cognition and other non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Psychosomatics*. 2010;51:474-9.
105. Mizuno Y, Hattori N, Kubo SI, et al. Review. Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2008;363:2215-27.
106. Mollenhauer B, Trenkwalder C, Von Ahsen N, et al. Beta-amyloid 1-42 and tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Parkinson's disease dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22:200-8.
107. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39:1159-65.
108. Morley JF, Xie SX, Hurtig HI, et al. Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012;27:512-8.
109. Muslimović D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*. 2005;65:1239-45.
110. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for Mild Cognitive Impairment. *JAGS*. 2005;53:695-9.



111. Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord.* 2004;19:60-7.
112. Parkinson J. *An essay on the shaking palsy.* Whittingham and Rowland. London. 1817.
113. Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: The Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol.* 2013;70:580-6.
114. Pereira JB, Junqué C, Martí MJ, et al. Structural brain correlates of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuroreport.* 2009a;20:741-4.
115. Pereira JB, Junqué C, Martí MJ, et al. Neuroanatomical substrate of visuospatial and visuo-perceptual impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009b;24:1193-9.
116. Pflüger M, Aebi C, Monsch AU. Klinische Untersuchungsverfahren. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie.* 2003;32:64-7.
117. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1591-9.
118. Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: A prospective study. *Mov Disord.* 2012;27:720-6.
119. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002;17:867-76.
120. Reid WGJ, Broe GA, Hely MA, et al. The neuropsychology of de novo patients with idiopathic parkinson's disease: The effects of age of onset. *Int J Neurosci.* 1989;48:205-17.
121. Riekkinen PJr, Kejonen K, Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Riekkinen M. Hippocampal atrophy is related to impaired memory, but not frontal functions in non-demented Parkinson's disease patients. *Neuroreport.* 1998;9:1507-11
122. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3. Art. No.: CD006504.
123. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1984;141:1356-64.
124. Salari M, Chitsaz A, Etemadifar M, et al. Evaluation of non-motor symptoms and their impact on quality of life in patients with Parkinson's disease, Isfahan, Iran. *Iran J Neurol.* 2017;16:118-24.
125. Savica R, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Rocca WA. Time trends in the incidence of parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2016;73:981-9.
126. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited - Clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord.* 1998;13:885-94.
127. Seidel G, Kaps M, Gerriets T, Hutzelmann A. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *J Neuroimaging.* 1995;5:105-8.
128. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The movement disorder society evidence-based medicine review update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26(SUPPL. 3):S42-80.
129. Shi M, Huber BR, Zhang J. Biomarkers for cognitive impairment in parkinson disease. *Brain Pathol.* 2010;20:660-71.

130. Skoloudík D, Fadrná T, Bártová P, et al. Reproducibility of sonographic measurement of the substantia nigra. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33:1347-52.
131. Song IU, Kim JS, Chung SW, Lee KS, Oh JK, Chung YA. Early detection of subjective memory impairment in Parkinson's disease using cerebral perfusion SPECT. *Biomed Mater Eng.* 2014;24:3405-10.
132. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, et al.  $\alpha$ -Synuclein in Lewy bodies. *Nature.* 1997;388:839-40.
133. Starkstein SE, Sabe L, Petracca G, et al. Neuropsychological and psychiatric differences between Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:381-7.
134. Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: Diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol.* 2012;11:697-707.
135. Teixeira CVL, Gobbi LTB, Corazza DI, Stella F, Costa JLR, Gobbi S. Non-pharmacological interventions on cognitive functions in older people with mild cognitive impairment (MCI). *Archives of Gerontology and Geriatrics.* 2012;54:175-80.
136. Tissingh G, Berendse HW, Bergmans P, et al. Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: Possible implications for early diagnosis. *Mov Disord.* 2001;16:41-6.
137. Twelves D, Perkins KSM, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003;18:19-31.
138. Vossius C, Larsen JP, Janvin C, Aarsland D. The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011;26:1541-4.
139. Walter U, Behnke S, Eyding J, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: State of the art. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33:15-25.
140. Walter U, Kanowski M, Kaufmann J, Grossmann A, Benecke R, Niehaus L. Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: A phantom study. *Neuroimage.* 2008;40:551-8.
141. Waxman EA, Giasson BI. Induction of intracellular tau aggregation is promoted by  $\alpha$ -synuclein seeds, and provides novel insights into the hyperphosphorylation of tau. *J Neurosci.* 2011;31:7604-18.
142. Weintraub D, Mavandadi S, Mamikonyan E, et al. Atomoxetine for depression and other neuropsychiatric symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2010;75:448-55.
143. Winter Y, von Campenhausen S, Arend M, et al. Health-related quality of life and its determinants in Parkinson's disease: Results of an Italian cohort study. *Park Relat Disord.* 2011;17:265-9.
144. Wollenweber FA, Schomburg R, Probst M, et al. Width of the third ventricle assessed by transcranial sonography can monitor brain atrophy in a time- and cost-effective manner - Results from a longitudinal study on 500 subjects. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2011;191:212-6.
145. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: A prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:721-5.
146. Zach H, Walter U, Liepelt-Scarf I, Maetzler W. Diagnostik des klinischen und prodromalen idiopathischen Parkinson-Syndroms: Neue Kriterien. *Nervenarzt.* 2017;88:356-64.

- S3-Leitlinie der DGN, Idiopathisches Parkinson-Syndrom. *Leitlinien für Diagnostik und Ther der Neurol.* 2016. [www.dgn.org](http://www.dgn.org).
- *WAIS-IV* Wechsler Adult Intelligence Scale, Manual 1 Grundlagen, Testauswertung und Interpretation. Petermann F (Hrsg.). 2008.
- Anwendungs- und Bewertungsmanual für die Testbatterie *CERADplus*, revised edition, 2005
- Manual zum Auswertungsprogramm *CERADplus* 1.0. 2005
- <https://www.memoryclinic.ch>

#### Herkunft der Testmaterialien

- *MoCA*: kostenfrei über [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)
- *WAIS-IV*: aus dem Bestand an Testmaterialien der Neurologie der Universitätsklinik des Saarlandes
- *CERADplus*: erworben über <https://www.memoryclinic.ch>
- *BDI-II*: aus dem Bestand an Testmaterialien der Neurologie der Universitätsklinik des Saarlandes
- *MDS-UPDRS*: aus dem Bestand an Testmaterialien der Neurologie der Universitätsklinik des Saarlandes

## 7. Publikationen

### Publikation als Originalarbeit:

#### **Third ventricular width assessed by transcranial ultrasound correlates with cognitive performance in Parkinson's disease**

Stefanie Behnke\*, Andrea Pilotto\*, Inga Liepelt-Scarfone, Rezzak Yilmaz, Christoph Pausch, Svea Dieterich, Jan Bürmann, Jörg Spiegel, Ulrich Dillmann, Marcus Unger, Bianca Schmidl, Klaus Fassbender, Ina Posner, Daniela Berg

*\*both authors contributed equally*

angenommen im Juli 2019 von *Parkinsonism & Related Disorders*

(Ms. Ref. No.: PARKRELDIS-D-19-00081R1)

### Publizierte Abstracts:

#### **Transcranial sonography and cognitive dysfunction in Parkinson's disease**

Stefanie Behnke\*, Andrea Pilotto\*, Inga Liepelt-Scarfone, Rezzak Yilmaz, Christoph Pausch, Svea Dieterich, Jan Bürmann, Jörg Spiegel, Ulrich Dillmann, Marcus Unger, Bianca Schmidl, Klaus Fassbender, Ina Posner, Daniela Berg

*\*both authors contributed equally*

Movement Disorder Society Congress 2017, Berlin

#### **Sonographisch erfassbare Ventrikelweite als Prädiktor kognitiver Defizite bei Patienten mit Morbus Parkinson**

Christoph Pausch, Leonie Eberth, Leonie Leibßle, Jörg Spiegel, Klaus Faßbender, Stefanie Behnke

Kongress der *Deutschen Gesellschaft für Neurologie/Neurowoche*, 29.10.2018 - 03.11.2018, Berlin

Posterpreis der Postersitzung "Parkinson-Syndrome II"

*Mov Disord* 2016;31(suppl 2):462

## 8. Danksagung

Zu aller erst möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. med. Stefanie Behnke bedanken. Ich danke ihr nicht nur für die Möglichkeit über dieses interessante Thema promovieren zu dürfen, sondern vor allem für die phantastische Betreuung während der Datenerhebung, der statistischen Auswertung der Daten und während der Erstellung dieser Arbeit. Ohne ihre engagierte, konstruktive Unterstützung, wertvollen Hilfestellungen, Ratschläge und Korrekturvorschläge wäre das Erstellen dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Des Weiteren danke ich Dr. med. Christoph Pausch, der mich bei der Durchführung der Studie maßgeblich unterstützte.

Mein Dank gilt auch Prof. Dr. med. Klaus Faßbender für die Möglichkeit in seiner Abteilung promovieren zu können und für die Nutzung der Räumlichkeiten der neurologischen Ambulanz der Universitätsklinik.

Bedanken möchte ich mich bei allen Ärzten der neurologischen Klinik der Universitätsklinik des Saarlandes, die mich bei der Probandenrekrutierung unterstützt haben. Mein besonderer Dank gilt hier Prof. Dr. med. Jörg Spiegel, Prof. Dr. med. Klaus-Ulrich Dillmann, Dr. med. Jan Bürmann, PD Dr. med. Marcus Unger und Dirk Rittich, die mir bei jeglicher Frage hilfreich zur Seite standen.

Bei allen freiwilligen Probanden und deren Angehörigen bedanke ich mich für ihre Teilnahme, für ihre Zeit und Offenheit.

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen nicht nur für die Ermöglichung des Medizinstudiums, sondern vor allem für die fortwährende Unterstützung während meines Studiums und auch bei Erstellung dieser Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich sowohl bei meinen Geschwistern Kristina und Fabian Dieterich als auch bei Stefan Dworschak, die mir durch engagiertes Korrekturlesen sowie durch wertvolle Unterstützung bei Formatierung und Layout äußerst hilfreich zur Seite standen.

Meinem Verlobten Florian Oeschger danke ich für seine stetige Unterstützung während meines Medizinstudiums, sein Verständnis, seine Geduld und sein Interesse an meiner Arbeit.

## 9. Anhang

### 9.1 Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer-Demenz
APOE	Apolipoprotein E
BDI	Beck Depression Inventory (engl.), Beck Depressions Inventar
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (engl.)
cm	Zentimeter
COMT	Catecholamin-O-Methyltransferase
DAT-Szintigraphie	Dopamintransporter-Szintigraphie
dB	Dezibel
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
d.h.	das heißt
DLB	Lewy-Body Demenz
EGF	Epidermal Growth Factor (engl.)
et al.	et alii (lat.)
FDG-PET	18F-2-Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
IQ	Intelligenzquotient
L-Dopa	Levo-Dopa
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MAPT	Mikrotubuli-assoziiertes Protein Tau
max.	maximal
MCI	Mild Cognitive Impairment (engl.)
MDS	Movement Disorder Society (engl.)
MDS-UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale der Movement Disorder Society
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
MMST	Mini-Mental Status-Test (engl.)
MoCA	Montreal Cognitive Assessment (engl.)
M. Parkinson	Morbus Parkinson
MRT	Magnetresonanztomographie

---

Ncl.	Nucleus
NIA	National Institute on Aging (engl.)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
Nr.	Nummer
o.Ä.	oder Ähnliches
o.g.	oben genannt
PD	Parkinson's Disease (engl.)
PDD	Parkinson's Disease Dementia (engl., Parkinson-assoziierte Demenz)
PD-MCI	MCI, mit Parkinson assoziiert
PDND	Parkinson's Disease, no Dementia/non demented (engl., Parkinson ohne assoziierte Demenz)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
QEEG	quantitative Elektroenzephalographie
REM	Rapid Eye Movement (engl.)
ROC	Receiver Operating Characteristic (engl.)
SN	Substantia nigra
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (engl., Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
TCS	transkranielle Sonographie
TMT	Trail Making Test (engl.)
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
u.a.	unter anderem
UK	United Kingdom (engl.)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (engl.)
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale, Fourth Edition (engl.)
z.B.	zum Beispiel

## 9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Ventrikelebene im transkraniellen Ultraschall.....	28
Abbildung 2	Ausmessung des 3. Ventrikels durch Messen der inneren Verbindungs- linie zwischen hyperechogenen Begrenzungen an der Grenzfläche zwischen Liquor und Ependym.....	29
Abbildung 3	<i>ROC-Kurve</i> für die Altersgruppe >70 Jahre.....	41
Abbildung 4	<i>ROC-Kurve</i> für die Altersgruppe ≤70 Jahre.....	44

## 9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Diagnosekriterien PDD (nach: DUBOIS et al., 2007).....	15
Tabelle 2	Parkinson-Medikation nach Wirkstoffklassen geordnet.....	32
Tabelle 3	Deskriptive Auswertung der einzelnen <i>CERADplus</i> -Untertests.....	34
Tabelle 4	Deskriptive Auswertung der Hoehn und Yahr-Stadien.....	35
Tabelle 5	Korrelation zwischen Ventrikelweite und Ergebnissen persönlicher Daten und des Anamnesebogens.....	37
Tabelle 6	Korrelation zwischen Ventrikelweite und Testergebnissen des <i>MoCA</i> und der <i>WAIS-IV</i> .....	38
Tabelle 7	Korrelation zwischen Ventrikelweite und Testergebnissen des <i>CERADplus</i> .....	39
Tabelle 8	Level I-Kriterien bei der Altersgruppe >70 Jahre.....	41
Tabelle 9	Koordinaten der <i>ROC-Kurve</i> für die Altersgruppe >70 Jahre .....	42
Tabelle 10	<i>Kreuztabelle</i> neuer Trennwert für die Altersgruppe >70 Jahre.....	42
Tabelle 11	Level I-Kriterien bei der Altersgruppe ≤70 Jahre .....	43
Tabelle 12	Koordinaten der <i>ROC-Kurve</i> für die Altersgruppe ≤70 Jahre.....	44
Tabelle 13	<i>Kreuztabelle</i> neuer Trennwert für die Altersgruppe ≤70 Jahre.....	45
Tabelle 14	<i>Kreuztabelle</i> neuer Trennwert für die Gesamtkohorte.....	46